

Université de Montréal

Développement d'une approche de régulation des essais cliniques dans un contexte  
de pays en développement : le cas du Mali

par

Diadié Maïga

Département d'administration de la santé

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD)  
en santé publique  
option organisation des soins de santé

octobre, 2012

© Diadié Maïga, 2012

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Développement d'une approche de régulation des essais cliniques dans un contexte  
de pays en développement : le cas du Mali

Présentée par :

Diadié Maïga

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Mira Johri, présidente-rapporteur

Régis Blais, directeur de recherche

Lise Lamothe, co-directrice

Bryn Williams-Jones, co-directeur

Nicole Leduc, membre du jury

Bernard Keating, examinateur externe

Vardit Ravitsky, représentante du doyen de la FES

## Résumé

Le Mali est devenu un milieu attractif pour les essais cliniques. Cependant, le cadre de réglementation pour leur surveillance y est très limité. Le pays manque de l'expertise, de l'infrastructure et des ressources nécessaires pour mettre en œuvre pleinement la régulation. Ceci représente un risque pour la sécurité des sujets de recherche et l'intégrité des résultats scientifiques. Il ne permet pas non plus de s'aligner sur les normes internationales en vigueur, telles que la déclaration d'Helsinki, les directives éthiques internationales du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) ou les réglementations de pays industrialisés comme les États-Unis, le Canada ou l'Union Européenne. Pour améliorer la situation, la présente étude vise à comprendre les enjeux de la régulation des essais cliniques au Mali afin de suggérer des pistes de solutions et des recommandations.

L'étude a été réalisée à l'aide de méthodes qualitatives, soit l'examen de documents officiels et des entrevues semi-dirigées avec les principaux acteurs impliqués dans les essais cliniques. La théorie néo-institutionnelle a servi de toile de fond à l'analyse des données. L'approche néo-institutionnelle consiste à expliquer l'influence de l'environnement sur les organisations. Selon cette approche, l'environnement s'assimile à des champs organisationnels incluant les connexions locales ou non, les liens horizontaux et verticaux, les influences culturelles et politiques ainsi que les échanges techniques.

Les résultats présentés dans un premier article montrent l'existence de nombreux enjeux reflétant la carence du système de régulation au Mali. La

coexistence de quatre scénarios d'approbation des essais cliniques illustre bien l'inconsistance des mécanismes. Tout comme l'absence d'inspection, l'inconsistance des mécanismes traduit également l'intervention limitée des pouvoirs publics dans la surveillance réglementaire. Ces enjeux résultent d'une double influence subie par les autorités réglementaires et les comités d'éthique. Ceux-ci sont, d'une part, influencés par l'environnement institutionnel sous pressions réglementaires, cognitives et normatives. D'autre part, les pouvoirs publics subissent l'influence des chercheurs qui opèrent comme des entrepreneurs institutionnels en occupant un rôle central dans le champ de la régulation.

Dans un second article, l'étude propose une analyse détaillée des facteurs influençant la régulation des essais cliniques. Ces facteurs sont synthétisés en cinq groupes répartis entre deux sphères d'influence. L'analyse montre combien ces facteurs influencent négativement la régulation, notamment : 1) la structuration inachevée du champ de régulation due à un *faible degré d'interactions*, une *absence de structure de coordination*, *d'informations mutuelles* et de *conscience dans la constitution des interdépendances*; et 2) les positions relatives des acteurs impliqués dans la construction du champ de régulation se manifestant par une *faible autorité des pouvoirs publics* et *l'ascendance des groupes de recherche*.

Enfin, dans un troisième article nous proposons quelques mécanismes qui, s'ils sont mis en œuvre, pourraient améliorer la régulation des essais cliniques au Mali. Ces mécanismes sont présentés, en référence au cadre théorique, sous trois types de vecteurs d'influence, notamment réglementaires, normatifs et cognitifs-culturels.

En guise de conclusion, l'étude envoie un signal fort pour la nécessité d'une régulation appropriée des essais cliniques au Mali. Elle montre que la plupart des problèmes de fond en matière de régulation relèvent d'un besoin de restructuration du champ organisationnel et de renforcement de la position des pouvoirs publics.

**Mots clés :** Essai clinique, sujets humains, régulation, gouvernance, théorie néo-institutionnelle, éthique de la recherche, comité d'éthique, autorité nationale de réglementation, facteurs influençant, mécanismes, pays en développement, Afrique, Mali.

## **Abstract**

Mali has become an attractive environment for clinical trials. However, the regulatory framework for oversight of these trials is very limited. The country lacks the expertise, infrastructure and resources to fully implement the regulation. This represents a risk to the safety of research participants and the integrity of scientific results. As such, regulation in Mali does not meet international standards such as the Helsinki Declaration or the International Ethical Guidelines of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), or regulations of industrialized countries like the United States, Canada, or the European Union. To help address this situation, this study examines issues in the regulation of clinical trials in Mali in order to suggest possible solutions and provide recommendations.

The study was carried out using qualitative methods; we reviewed official documents and conducted interviews with key stakeholders involved in clinical trials. Neo-institutional theory served as the framework with which to analyse the data. The focus of the neo-institutional approach is to explain the influence of the institutional environment on organizations. According to this approach, the institutional environment is composed of organizational fields such as local and non-local connections, vertical and horizontal ties, cultural and political influences, and technical exchanges.

The results presented in the first article show that there are many issues that reflect the weakness of the regulatory system in Mali. The coexistence of four scenarios for approving clinical trials illustrates the inconsistency of current mechanisms. As well as the absence of inspection, there is also limited intervention

on the part of the government in regulatory oversight. These issues arise from a double influence on the regulatory authorities and ethics committees. First, they are influenced by an institutional environment that is subject to regulatory, cognitive and normative pressures. Second, researchers operate as institutional entrepreneurs by occupying a central role in the field of regulation, and so influence the oversight bodies.

In a second article, our study provides a detailed analysis of the factors influencing the regulation of clinical trials, synthesized into five groups that are divided into two spheres of influence. The analysis shows how these factors negatively influence regulation, specifically: 1) there is an incomplete structuring of the regulatory field due to a *low degree of interaction, a lack of coordination structure, mutual information and consciousness in the constitution of interdependencies*, and 2) the relative positions of the actors involved in the construction of the regulatory field manifests in a *weak authority of the government and the domination of research groups*.

Finally, in a third article we propose some mechanisms that, if implemented, could improve the regulation of clinical trials in Mali. These mechanisms are presented, with reference to the theoretical framework, as three channels of influence, namely regulatory, normative and cultural-cognitive.

In conclusion, the study sends a strong signal for the need for appropriate regulation of clinical trials in Mali. It shows that the most fundamental problems in regulation result from a need for restructuring of the organizational field and a strengthening the position of government.

**Key words:** Clinical trials, human subjects, regulation, governance, neo-institutional theory, research ethics, ethics committees, national regulatory authority, influencing factors, mechanisms, developing countries, Africa, Mali.



# Table des matières

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XIV</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>XV</b>
<b>DÉDICACE .....</b>	<b>XVI</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>XVII</b>
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS .....</b>	<b>4</b>
2.1. DÉFINITION DES CONCEPTS .....	4
<i>Essai clinique .....</i>	<i>4</i>
<i>Régulation.....</i>	<i>7</i>
2.2. RECHERCHE CLINIQUE DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT.....	10
2.3. RISQUES ASSOCIÉS AU DÉROULEMENT DES ESSAIS CLINIQUES .....	15
2.4. PROBLÉMATIQUE DE LA RÉGULATION DES ESSAIS CLINIQUES.....	19
<i>Cadre législatif et réglementaire des essais cliniques.....</i>	<i>19</i>
<i>Capacités réglementaires des pays africains et fonctionnement des CÉR .....</i>	<i>25</i>
<i>Barrières à la régulation des essais cliniques.....</i>	<i>30</i>
<i>Contexte réglementaire des essais cliniques au Mali .....</i>	<i>32</i>
2.5. RÉSUMÉ SUR L'ÉTAT DES CONNAISSANCES .....	33
<b>CHAPITRE 3 : MODÈLE THÉORIQUE ET QUESTIONS DE RECHERCHE.....</b>	<b>35</b>
OBJECTIFS ET QUESTIONS DE RECHERCHE : .....	42
<b>CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>43</b>
4.1. STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	43
4.1.1. <i>Approche générale de recherche et choix d'un devis.....</i>	<i>43</i>
4.1.2. <i>Validité de la stratégie de recherche.....</i>	<i>44</i>
4.2. DÉROULEMENT OPÉRATIONNEL DE LA RECHERCHE .....	46
4.2.1 <i>Milieu à l'étude : Le Mali.....</i>	<i>46</i>
4.2.2. <i>Collecte des données .....</i>	<i>48</i>

4.2.3. Sources des données.....	50
4.2.4. Analyse des données .....	52
4.2.5. Considérations éthiques.....	55

## CHAPITRE 5 : ENJEUX DE LA RÉGULATION DES ESSAIS CLINIQUES AU MALI

<b>(ARTICLE 1).....</b>	<b>56</b>
RÉSUMÉ .....	57
ABSTRACT.....	58
5.1. INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	59
5.2. CADRE D'ANALYSE .....	63
5.3. CONTEXTE : LE MALI.....	66
5.4. MÉTHODOLOGIE.....	68
5.5. RÉSULTATS .....	69
5.5.1. Aspects réglementaires .....	70
5.5.2. Aspects éthiques .....	74
5.5.3. Circuits d'approbation des essais cliniques.....	80
5.5.4. Financement des activités de régulation.....	84
5.6. DISCUSSION ET CONCLUSION.....	88
<i>Autorité officielle des pouvoirs publics versus légitimation d'acteurs dominants.....</i>	<i>89</i>
<i>Exercice d'influence via la maîtrise des connaissances et de l'information .....</i>	<i>90</i>
<i>Exploration des failles et exploitation des avantages potentiels.....</i>	<i>93</i>
RÉFÉRENCES .....	96

## CHAPITRE 6 : FACTEURS INFLUENÇANT LA RÉGULATION DES ESSAIS CLINIQUES

<b>AU MALI (ARTICLE 2) .....</b>	<b>100</b>
RÉSUMÉ .....	101
6.1. INTRODUCTION .....	103
6.2. LE CONCEPT DE RÉGULATION .....	105
6.3. FONCTIONNEMENT TYPE DES ESSAIS CLINIQUES.....	106
6.4. CADRE THÉORIQUE.....	107
6.5. MÉTHODOLOGIE.....	110
<i>Participants.....</i>	<i>110</i>
<i>Collecte et Analyse de données.....</i>	<i>111</i>
6.6. CONTEXTE : LE MALI.....	112
6.7. RÉSULTATS .....	114

6.7.1. Augmentation des interactions entre les organisations.....	115
6.7.2 Apparition de structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition .....	116
6.7.3. Augmentation de l'intensité de l'échange des informations entre les organisations du champ .....	120
6.7.4. Développement d'une « conscience de champ » et la conscience des membres du champ à propos d'une appartenance commune .....	122
6.7.5. Position sociale des acteurs dans le champ organisationnel.....	123
6.8. DISCUSSION ET CONCLUSION .....	127
Conditions du champ organisationnel.....	127
Position des acteurs dans le champ organisationnel.....	129
RÉFÉRENCES .....	133
<b>CHAPITRE 7 : DÉVELOPPEMENT D'UNE APPROCHE DE RÉGULATION DES ESSAIS CLINIQUES AU MALI (ARTICLE 3).....</b>	<b>137</b>
RÉSUMÉ .....	138
ABSTRACT.....	139
7.1. INTRODUCTION .....	140
7.2. CONTEXTE .....	144
7.3. MÉTHODOLOGIE.....	147
Participants.....	147
Analyse des données.....	148
7.4. CADRE D'ANALYSE .....	148
7.5. ANALYSE ET IDENTIFICATION DES MÉCANISMES DE RÉGULATION DES ESSAIS CLINIQUES AU MALI .....	150
7.5.1. Vecteurs réglementaires.....	152
7.5.2. Vecteurs normatifs.....	155
7.5.3. Vecteurs cognitifs-culturels.....	158
7.6. CONCLUSION .....	161
RÉFÉRENCES .....	163
<b>CHAPITRE 8 : DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>167</b>
8.1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS .....	167
8.2. CONTRIBUTIONS DE LA RECHERCHE .....	176
8.3. LIMITES DE L'ÉTUDE .....	178

<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>182</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>184</b>
<b>ANNEXE 1. GUIDE D'ENTREVUE .....</b>	<b>I</b>
<b>ANNEXE 2. FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ .....</b>	<b>II</b>
<b>ANNEXE 3. LISTE DES PRINCIPAUX DOCUMENTS CONSULTÉS POUR LA COLLECTE DE DONNÉES.....</b>	<b>VI</b>
<b>ANNEXE 4. CERTIFICAT D'APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL.....</b>	<b>IX</b>
<b>ANNEXE 5. CERTIFICAT D'APPROBATION DU COMITÉ NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LA SANTÉ ET LES SCIENCES DE LA VIE DU MALI .....</b>	<b>XI</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Des exemples de réalisations dans le cadre des initiatives de renforcement de l’OMS dans le domaine de la régulation des essais cliniques en Afrique. ....	28
Tableau 2 : Principaux textes législatifs régissant la recherche biomédicale au Mali	70
Tableau 3 : Types et caractéristiques des scénarios d’approbation des essais cliniques au Mali. ....	82
Tableau 4 : Obstacles et facteurs facilitant la régulation des essais cliniques au Mali .....	115
Tableau 5 : Tableau sommaire des mécanismes d’amélioration préconisés pour la régulation des essais cliniques au Mali. ....	151

## Liste des figures

Figure 1 : Cadre conceptuel pour la recherche sur la régulation des essais cliniques au Mali. ....	39
Figure 2 : Circuit d’approbation et de déroulement des essais cliniques au Mali.....	81

## Liste des abréviations

AMANET :	African malaria network trust.
AMM :	Autorisation de mise sur le marché.
ANR :	Autorité nationale de réglementation des médicaments.
AVAREF :	African Vaccine Regulatory Forum.
BPC :	Bonnes pratiques cliniques.
BPL :	Bonnes pratiques de laboratoires.
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention.
CE :	Comité d'éthique.
CÉR :	Comité d'éthique de la recherche.
CFC :	Chimie, fabrication et contrôle.
CIOMS :	Conseil des Organisations internationales des sciences médicales.
CNAM :	Centre national d'appui à la lutte contre la maladie.
CNESS :	Comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie.
COHRED :	Council on Health Research for Development.
CPS/MS :	Cellule de planification et de statistique du Ministère de la santé.
CVD :	Centre de développement de vaccins.
DEAP :	Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires.
DGPSA :	Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments.
DPM :	Direction de la Pharmacie et du Médicament.
EMA :	Agence européenne des médicaments.
FDA :	Food and drug administration.
FMPOS :	Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie.
ICH :	International Conference on harmonization.
INRSP :	Institut national de recherche en santé publique.
IRB :	Institutional review board.
IRENSA :	International Research Ethics Network for Southern Africa.
MARC :	Mapping of ethics review and trial regulatory capacity.
MRTC :	Malaria Research and Training Centre.
NEBRA :	Networking for ethics on biomedical research in Africa.
NIH :	National Institutes of Health.
OMS :	Organisation mondiale de la santé.
ONG :	Organisations non gouvernementales.
PNUD :	Programme des Nations Unies pour le développement.
SADEC :	Communauté de développement d'Afrique australe.
SARETI :	South African Research Ethics Training Initiative.
SIDCER :	Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethical Review.
TRREE :	Training and Resources in Research Ethics Evaluation for Africa.
UE :	Union européenne.
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine.

## **Dédicace**

*À mon épouse Djénabou Diaby*

*Pour le soutien que tu m'as inlassablement apporté pendant ces longues études doctorales, trouve ici l'expression de mon amour profond et mes remerciements sincères.*

*Je n'oublie rien.*

*À mes enfants Fatima, Khadija, Aisha et Muhammad, pour avoir toléré mes longues périodes d'absence et d'isolement.*



## **Remerciements**

Mes remerciements s'adressent tout d'abord à mes directeurs de recherche Régis Blais, Lise Lamothe et Bryn Williams-Jones. C'est un grand privilège et une faveur immense pour moi de vous avoir rencontrés sur mon chemin en quête du savoir. Votre soutien moral, financier et surtout votre haute culture scientifique m'ont armé sur un chemin parsemé d'incertitude. Votre façon particulière d'établir un rapport fondamentalement basé sur l'humanité entre le professeur et son élève, empreinte d'écoute et de rigueur, a orienté mon action sur le chemin de la recherche. Je ne saurais trouver les termes appropriés pour vous témoigner toute ma reconnaissance et mes sentiments.

Mes remerciements vont aussi aux organismes ci-après : le Ministère de la santé du Mali pour son soutien financier à la recherche, le Centre interuniversitaire de recherche en sciences et technologie pour son aide logistique, l'Institut international de recherche en éthique biomédicale et le programme de formation en Analyse et évaluation des interventions en santé de l'Université de Montréal pour leur soutien financier.

A ma mère, mes frères, sœurs et tous mes amis du pays, je voudrais dire merci pour votre soutien. Trouvez ici le fruit de mon aventure au Canada.

J'ai pu également compter sur mes collègues étudiants au doctorat en santé publique pour le soutien considérable. Je voudrais particulièrement citer Eric Tchouaket, Chantal Sylvain, Anne Foro, Fatoumata Binta Diallo, Dieudonné Soubeiga, Thierno Baldé, Oumarou Traoré, Ola Haidar, Tatyana Saba, George Thiebault, Yassen

Yordanov, Julie Nicholas, Smits Pernelle, Lara Maillet, Marie-Andrée Paquette et Caroline Cambourieu.

De même, je tiens à remercier du fond du cœur pour leur soutien inconditionnel : Rokia Kanté, Mohamed Koreissi, Chouaibou Abdoulahi, Lamine Daou, Ibrahim Maïga, Idriss Traoré, Oumar Coulibaly, Salif Djiré, Idrissa Cissé, Tidiani Déka Diabaté, Brahima Kané, Fatoumata Cissé et Djénéba Sow. Ils m'ont chaleureusement soutenu au cours de ce parcours doctoral.

Finalement, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes ayant participé à l'étude au Mali. Je cite les investigateurs d'essais cliniques, les membres des comités d'éthique, le personnel du Ministère de la santé, de la Direction de la Pharmacie et du Médicament, de l'Inspection de la santé et des autres organismes non gouvernementaux. Cette étude n'aurait pas été possible sans leur précieuse collaboration.

## Chapitre 1 : Introduction générale

Depuis la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, les essais cliniques randomisés sont considérés comme le meilleur instrument pour déterminer la valeur thérapeutique des traitements médicaux (Marks, 1999). Cette situation s'est renforcée en 1992 avec l'avènement en particulier de la médecine basée sur les données probantes (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992). Dans ce sens, l'activité de conduite des essais cliniques est elle-même un facteur de progression de la médecine basée sur les données probantes et ultimement d'amélioration de la qualité de la pratique médicale. Cependant, les essais cliniques de médicaments s'accompagnent nécessairement d'un certain niveau de risque pour la sécurité des participants. Ces risques se trouvent majorés dans les pays en développement, en particulier parce que leurs populations sont faibles du point de vue économique ou politique et par conséquent susceptibles d'être exploitées. En 2006 un rapport conjoint du *Centre for Research on Multinational Corporations* et de la *Wemos Foundation* détaille 22 cas d'essais non éthiques dont 16 ont été réalisés dans des pays en développement (Centre for Research on Multinational Corporations, 2006).

Parallèlement, la mondialisation des essais cliniques entraîne une augmentation très rapide du nombre d'essais cliniques dans les pays en développement. La plupart sont des projets de recherche de promoteurs étrangers des pays industrialisés qui externalisent les essais de médicaments des phases I à IV vers les pays en développement. En 2005 un article publié dans le magazine *Fortune* estimait que près de 40% des essais cliniques sont conduits dans les pays en développement alors que cette proportion ne représentait que 10% en 1991

(Lustgarten, 2005). Cette délocalisation dans les pays en développement explique que sur l'ensemble des essais commandités par des compagnies américaines, la proportion de sites d'essais cliniques aux États-Unis a régressé de 90% en 1999 à 47% en 2007 (Karlberg, 2008). Le nombre d'investigateurs établis en dehors des États-Unis et engagés dans la conduite d'essais cliniques régulés par la FDA a rapidement augmenté en passant de 20% en 2000 à 41% en 2006 (Mathieu & Milne, 2008). L'Agence Européenne des médicaments (EMA) estime de son côté qu'un quart des patients recrutés de 2005 à 2008 dans les essais cliniques de médicaments ayant fait l'objet de demande d'autorisation de mise sur le marché européen selon la procédure centralisée proviennent de pays en développement dont l'Afrique (European Medicines Agency, 2008).

Plusieurs facteurs expliquent l'externalisation des essais cliniques, dont les coûts moins élevés de réalisation des essais, la facilité de recrutement de participants, l'endémicité des maladies cibles, mais aussi l'absence ou la faiblesse de contraintes réglementaires dans les pays en développement (Acharya, 2007; Glickman et al., 2009; Wemos Foundation, 2007).

Sans un contrôle indépendant du déroulement des essais, on manque d'information pertinente sur l'efficacité des médicaments, leur innocuité, leur qualité et la protection des sujets humains contre les abus dans la recherche. Malheureusement, de nombreux pays en développement ne disposent pas de législation spécifique pour la conduite des essais cliniques. Lorsqu'une législation existe, souvent elle ne précise pas à qui revient le mandat d'autoriser les essais, de procéder à la surveillance de leur déroulement et d'y mettre fin. Par conséquent,

quand une autorité approuve les essais, elle procède rarement à leur suivi et inspection; la surveillance de leur déroulement est pratiquement toujours limitée (Chocarro & Folb, 2005).

En somme, les données semblent indiquer que de nombreux essais cliniques sont conduits dans les pays en développement sans garantie de respect des exigences scientifiques et éthiques, ni suivi et surveillance réglementaire. Ceci constitue, d'une part, un risque à la sécurité sanitaire des sujets de recherche. D'autre part, cette situation constitue une menace à l'intégrité scientifique des données cliniques qui sont par la suite soumises à une évaluation en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché international. De plus, on peut ajouter qu'il y a, pour les futurs utilisateurs des pays étrangers promoteurs de ces essais, un manque de gage d'efficacité et de sécurité des médicaments. Pour ces raisons, il est donc important de comprendre les comportements des acteurs impliqués dans la réglementation des essais cliniques pour suggérer une régulation appropriée en pays en développement. C'est l'objet du travail de recherche proposé dans cette thèse. Il ne s'agit pas d'une thèse en bioéthique mais en santé publique et elle n'ira pas jusqu'à tester les interventions qui sont proposées.

## **Chapitre 2 : Recension des écrits**

Cette section passe en revue la littérature pertinente sur la problématique de régulation des essais cliniques dans les pays en développement. Quelques concepts clés de la recherche y sont définis, avant de préciser l'intérêt de mener la recherche clinique en Afrique et d'exposer le phénomène d'externalisation croissante des essais cliniques des pays industrialisés vers les pays en développement. Une description et une catégorisation des risques potentiels pour les participants et leurs communautés d'appartenance sont également proposées. La section se termine par un aperçu des mesures qui sont mises en œuvre pour la régulation des essais cliniques.

### **2.1. Définition des concepts**

Avant d'aborder la problématique à l'étude, il est important de définir les concepts d'essai clinique, de régulation et les différentes phases de développement d'un médicament.

#### **Essai clinique**

Plusieurs définitions de « l'essai clinique » sont proposées dans la littérature. Dans le cadre de cette étude, et en nous inspirant de Piantadosi (2005), Bernard (2008) et Mathieu and Milne (2008), nous définissons un essai clinique comme suit :

*Une expérimentation utilisant des sujets humains dont l'objectif principal est d'estimer l'effet d'un traitement ou d'une action de santé (médicament, vaccin, procédure chirurgicale, procédure diagnostique, dispositif médical, régime alimentaire, etc.) à tous les stades de maladie ou une condition de santé (prévention, traitement ou réadaptation) de façon précise et valide chez des êtres humains.*

Dans cette étude les essais cliniques de médicaments constituent le champ principal de préoccupation. C'est généralement les médicaments qui font l'objet de la plupart des essais cliniques qui se déroulent dans les pays en développement (Piantadosi, 2005). Cela est aussi vrai pour les pays industrialisés pour la simple raison que les médicaments représentent l'option la plus courante dans l'arsenal thérapeutique.

Sans que cela ne soit imposé par une régulation quelconque, le développement des médicaments se fait le plus souvent en quatre principales étapes, dénommées phases 1 à 4. Les directives de l'*International Conference on Harmonization* mentionnent à cet effet que le concept de « phase » est une description et non pas un ensemble d'exigences. En nous inspirant de (Bernard, 2008; Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, & Instituts de recherche en santé du Canada, 2010; International Conference on Harmonization, 1997a, 1997b; Mathieu & Milne, 2008), nous décrivons les quatre phases d'un essai clinique comme suit :

- **Phase 1 :** L'utilisation prudente d'un médicament ou un traitement nouveau au sein d'un nombre restreint de patients ou de volontaires en bonne santé (20 à 80 sujets) afin de disposer de l'information pharmacologique et de sécurité de base. Plus précisément, ces études permettent au promoteur d'évaluer la sécurité initiale d'un médicament, la tolérance et l'activité, l'intervalle de posologie sécuritaire, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique, le mécanisme d'action chez les humains, les effets secondaires et la voie d'administration optimale. Du

fait de leurs effectifs limités, les essais de phase 1 ne mettent en évidence que les événements indésirables les plus fréquents. La décision de passer à la phase suivante du développement clinique suppose un profil de tolérance acceptable et la mise en évidence de l'activité espérée.

- **Phase 2 :** L'utilisation chez un petit nombre de sujets (100 à 200 patients) souffrant de la condition que le produit pourrait prévenir, traiter ou diagnostiquer. Les essais de phase 2 fournissent des données de sécurité supplémentaires et le premier indice de l'efficacité clinique d'un médicament dans les indications revendiquées. Au total, ils permettent d'accumuler les données cliniques fixant les conditions optimales d'efficacité et de tolérance du médicament expérimental. Ces résultats sont nécessaires pour envisager de poursuivre le développement clinique, c'est-à-dire l'évaluation de l'efficacité dans les essais de phase 3.
- **Phase 3 :** L'objectif principal des essais cliniques de phase 3 est de démontrer l'efficacité du médicament dans la population cible. Ils sont menés chez un groupe de sujets beaucoup plus important (par exemple, plusieurs centaines à plusieurs milliers), qui souffrent de la condition que le produit pourrait prévenir, traiter ou diagnostiquer afin de recueillir de l'information additionnelle sur l'efficacité et la sécurité. Ces études permettent d'évaluer le rapport bénéfice/risque global du médicament et mènent souvent à l'approbation d'un nouveau médicament ou à l'extension d'indication d'un médicament déjà approuvé.



- **Phase 4 :** Études dans les conditions usuelles de prescription, i.e. postérieures à l’approbation et qui portent principalement sur les indications approuvées, la surveillance des effets rares ou de complications survenant à long terme.

En conclusion, le développement clinique des médicaments est une démarche longue, souvent complexe. Il doit aboutir à la documentation clinique de l’efficacité et de l’innocuité, qui doit être solidement étayée et permettre d’établir le rapport bénéfice/risque. Ces différentes étapes répondent aux nombreuses exigences formulées par les autorités réglementaires, sous la forme de lignes directrices.

Pour certaines actions de santé, une ou plusieurs phases peuvent n’avoir aucun sens et ne sont donc pas recommandées. Pour une intervention chirurgicale ou un dispositif médical (prothèse de hanche ou de genou, par exemple), les phases initiales de recherche de la dose maximale tolérée ou de la dose minimale efficace n’ont pas de sens. L’administration de vitamines ou l’utilisation d’un régime alimentaire peuvent également ne pas nécessiter de passer par les phases 1 et 2, sauf en cas de toxicité potentielle.

## **Régulation**

Il existe de nombreuses définitions de « la régulation » au point que Dubnick & Gitelson qualifiaient, il y a plusieurs années, cette diversité de borbier conceptuel. Il persiste cependant un trait commun qui relie la plupart de ces définitions (Dubnick & Gitelson, 1982). Il s’agit d’une notion qui vise à qualifier un certain type d’intervention de l’État dans le but de régir le comportement des entreprises privées.

Par ailleurs, la plupart des définitions proposées ont tendance à être assez restrictives (Mitnick, 1978, cité par Howlett, M. P., & Ramesh, M. 2003).

Selon le dictionnaire Hachette (2008), la régulation est « *l'action de régler un mouvement, un débit, un mécanisme* ». C'est aussi le sens du concept que l'on trouve dans la définition de Gilbert de Terssac (Reynaud, 1989) pour qui la régulation est utilisée essentiellement dans sa conception normative pour désigner l'ajustement conformément à une règle par des mécanismes de contrôle qui maintiennent constants certains paramètres ou corrigent les écarts à la norme fixée. Rousseau & Cazale définissent la régulation comme un moyen visant à assurer le bon fonctionnement d'un système et le maintien de son équilibre (Rousseau & Cazale, 2007).

Une définition générale est proposée par Michael Reagan (1987), cité par Howlett, comme suit : *"A process or activity in which government requires or proscribes certain activities or behaviour on the part of individuals and institutions, mostly private but sometimes public, and does so through a continuing administrative process, generally through specially designated regulatory agencies"* (Howlett, 2011, p. 84). On en déduit que la régulation est une prescription adoptée par un gouvernement dont l'inobservance par les cibles visées, entraîne en général pour elles l'imposition d'une pénalité. La régulation peut prendre des formes diverses, incluant les règles, normes, autorisations, interdictions, lois et décrets.

Selon le champ d'application on peut distinguer deux types de régulation : la régulation économique et la régulation sociale. Le premier correspond à la forme traditionnelle de régulation et il s'applique à la sphère économique. Sa contrepartie sociale est beaucoup plus récente et réfère au contrôle dans le domaine de la santé, de

la sécurité et des pratiques sociales tels que les droits civiques et la discrimination de toutes sortes (Howlett & Ramesh, 2003, p. 104).

Une caractéristique distinctive de la régulation est qu'elle implique l'existence d'un organisme gouvernemental chargé de la surveillance continue du comportement qui fait l'objet de contrôle (Reagan, 1987). Les exigences réglementaires ne visent pas simplement l'entité directement réglementée, mais cherchent à équilibrer les relations de celle-ci aux autres. C'est dans cette perspective que DeMuth discute des « termes de transactions privées » pour aboutir au fait que la loi ne s'applique pas seulement à l'individu, mais à ce qu'il doit ou ne doit pas faire dans ses transactions avec une autre personne ou une autre institution (DeMuth, 1983).

Toutes les définitions du concept comportent une certaine notion de contrôle de l'action afin que celle-ci aboutisse à des résultats optimaux et équilibrés pour les principaux acteurs concernés. Pour résumer cette section, nous entendons par régulation dans le cadre de la présente étude :

*Toute mesure qui permet aux autorités sanitaires d'être tenues informées des essais cliniques qui se déroulent dans leur pays, de définir les mesures appropriées au contrôle réglementaire de ces essais, d'évaluer les projets soumis à leur approbation, d'assurer un suivi efficace de leur exécution et d'y mettre fin le cas échéant, afin d'assurer la sécurité et le bien-être des sujets de recherche et de promouvoir la qualité des recherches.*

Bien que cette définition semble réduire le concept à la réglementation puisque l'autorité de cette régulation est dévolue à l'État qui en exerce le contrôle, elle paraît pertinente dans le contexte de cette étude. En effet, comme cela apparaît dans la revue de la littérature, les essais cliniques impliquent des risques, parfois

graves, encourus par les sujets humains qui y participent et leurs communautés d'appartenance. Dans les pays en développement, y compris au Mali, les sujets humains de par leur situation socio-économique sont particulièrement vulnérables. Ils se retrouvent seuls et démunis face à des pouvoirs susceptibles de commettre des abus. Il apparaît ainsi que seul l'État a le mandat et les moyens de veiller à la protection de ces personnes. D'où le besoin, nous semble-t-il, de soumettre les essais cliniques, comme toute autre activité d'ordre social, au contrôle public, nécessaire contre-poids à l'asymétrie de pouvoir.

## **2.2. Recherche clinique dans les pays en développement**

Bien qu'il n'y ait pas une unanimité quant à la supériorité des essais cliniques comme critère de décision de l'efficacité des médicaments (Djulgovic, Morris, & Lyman, 2000; A. Miles et al., 2000), il semble désormais irréversible qu'ils sont utilisés par toutes les autorités réglementaires comme le devis de recherche adéquat pour évaluer les nouvelles interventions thérapeutiques et préventives et motiver leurs décisions d'approbation. À titre d'exemple, la ligne de conduite de la FDA considère que les essais contrôlés randomisés sont un excellent outil irremplaçable pour éclairer sur les préoccupations de sécurité et d'efficacité des nouveaux traitements avant l'approbation de leur commercialisation (Leber, 1991). La réglementation 21 CFR 314.126 de la FDA dit en substance :

(<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126501.htm>):

*Before a new drug or biologic can be marketed, its sponsor must show, through adequate and well-controlled clinical studies, that it is effective. A well-controlled study permits a comparison of subjects*

*treated with the new agent with a suitable control population, so that the effect of the new agent can be determined and distinguished from other influences, such as spontaneous change, "placebo" effects, concomitant therapy, or observer expectations.*

Néanmoins, les essais cliniques ne sont pas nécessairement l'unique moyen capable de démontrer l'effet ou l'innocuité d'une intervention. D'autres méthodes se sont avérées valides pour l'évaluation des bénéfices et des risques de nombreuses procédures. Par exemple, les effets de nombreux produits incluant des vitamines, l'insuline, des antimicrobiens comme la pénicilline, des vaccins et le tabagisme ont été démontrés de manière convaincante sans recours à des essais cliniques. Ces effets ont été démontrés grâce à des études épidémiologiques, des études comparatives contrôlées avec groupe témoin historique et dans certains cas des études non contrôlées (Piantadosi, 2005). En conséquence, des schémas d'études non expérimentaux bien conduits peuvent apporter dans certains cas des données valides et convaincantes sur l'efficacité d'un traitement. Au demeurant, il faut préciser que c'est plutôt les essais cliniques qui apportent la preuve ultime aux responsables sanitaires afin de motiver leur décision d'approbation de la commercialisation des nouveaux produits pharmaceutiques.

De là l'importance que l'on accorde à la conduite d'essais cliniques dans les pays en développement. En effet, on considère que ces essais offrent la possibilité de répondre aux besoins et problèmes de santé spécifiques aux pays en développement (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2002; Organisation Mondiale de la Santé, 2000). On doit par exemple conduire ces recherches pour développer des nouveaux traitements efficaces et sûrs afin de combattre les maladies

qui y sont endémiques, tels le paludisme<sup>1</sup>, la tuberculose et le Sida. De ce point de vue les essais cliniques deviennent un moyen éthiquement nécessaire pour soulager la souffrance de la population. Par exemple, un vaccin antipaludique, s'il était rendu accessible, pourrait réduire nettement la charge de morbidité et sauver des millions de vie. Une étude conduite en 2005 a permis d'évaluer l'impact potentiel d'un vaccin hypothétique contre le paludisme. Les résultats de cette étude indiquent qu'un vaccin d'une efficacité de 50% permettrait d'éviter 153 décès pour 100 000 nourrissons vaccinés en Afrique, tandis qu'un vaccin à haute efficacité, soit de 90%, pourrait prévenir 5 482 décès pour 100 000 nourrissons vaccinés. Dans ce dernier cas, en l'espace d'une année cela signifierait une réduction de 66% du nombre de décès imputables au paludisme dans le monde (Brooks et al., 2005).

Dans un document conjoint de vision et stratégie vaccinale dans le but de déterminer les caractéristiques et l'efficacité des vaccins, l'OMS et l'UNICEF conviennent de la nécessité pour les pays en développement de faire des essais cliniques bien conçus et effectués avec soin (Organisation Mondiale de la Santé & UNICEF, 2006). De même, la Déclaration d'Helsinki (World Medical Association General Assembly, 2008), qui représente le cadre éthique le plus cité, rappelle dans plusieurs de ses articles que l'expérimentation humaine constitue une source d'amélioration des procédures prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques ainsi que de la compréhension de l'étiologie et la pathogenèse de la maladie.

---

<sup>1</sup> Le paludisme est la première cause de consultation médicale au Mali et la première cause de mortalité infanto-juvénile (23,1%) selon les statistiques des formations sanitaires (Ministère de la santé du Mali & Banque mondiale, 2004)

Enfin, de nombreuses circonstances exercent des pressions sur le système de soins, qui sont de nature à promouvoir le recours massif à des essais cliniques. Les attentes de la société à l'égard du système de soins afin de soulager leur souffrance grâce aux progrès de la médecine, les réglementations gouvernementales des médicaments et autres produits pharmaceutiques et les enjeux économiques du développement pharmaceutique constituent des exemples de facteurs qui encouragent l'adoption de schémas d'études valides, en particulier les essais cliniques (Piantadosi, 2005).

Cependant, on sait que la tendance actuelle dans le processus de développement des médicaments dans les pays industrialisés amène les compagnies pharmaceutiques et les autres promoteurs à effectuer de plus en plus les essais cliniques dans les pays en développement. Or, la conduite d'essais cliniques dans ces pays dans le but de documenter les futures demandes d'approbation pour une commercialisation sur le marché occidental amène à se demander si les problèmes de santé concernés sont également prioritaires pour les pays en développement.

En effet, les récentes statistiques montrent une externalisation croissante des essais cliniques des pays industrialisés vers les pays en développement. Il existe plusieurs définitions du terme « d'externalisation » (ou *outsourcing* en anglais). Néanmoins, de façon classique l'externalisation est définie comme l'opération qui consiste pour une entreprise à confier à un tiers la réalisation de certaines tâches auparavant réalisées directement par elle-même (<http://www.offshore-developpement.com/L-externalisation-ou-outsourcing>). Dans le contexte des essais

cliniques le terme désigne généralement le fait pour des promoteurs de pays industrialisés de réaliser leurs essais dans des pays en développement.

En 2005 un article publié dans le magazine *Fortune* estimait que près de 40% de l'ensemble des essais cliniques sont conduits dans les pays en développement alors que cette proportion ne représentait que 10% en 1991 (Lustgarten, 2005). Sur l'ensemble des essais commandités par des compagnies américaines, la proportion de sites d'essais cliniques aux États-Unis a régressé de 90% en 1999 à 47% en 2007 (Karlberg, 2008). Le nombre d'investigateurs établis en dehors des États-Unis et engagés dans la conduite des essais cliniques régulés par la FDA a rapidement augmenté en passant de 20% en 2000 à 41% en 2006 (Mathieu & Milne, 2008). L'Agence Européenne des médicaments (EMA) estime de son côté qu'un quart des patients recrutés de 2005 à 2008 dans les essais cliniques de médicaments ayant fait l'objet de demande d'autorisation de mise sur le marché selon la procédure centralisée proviennent de pays en développement, dont l'Afrique (European Medicines Agency, 2008).

L'externalisation fait l'objet de nombreuses critiques dans le milieu de l'éthique de la recherche (Adriana Petryna, 2009; Adriana Petryna, Lakoff, & Kleinman, 2006). Au moins deux raisons expliquent cette attitude critique à l'égard de cette pratique. La première raison découle de l'obligation éthique pour tout projet de recherche de bénéficier aux participants humains ou à leur communauté d'appartenance. Les directives éthiques internationales du Conseil des Organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) mentionnent explicitement l'exigence pour les essais cliniques de chercher à répondre aux besoins et priorités



sanitaires de la population qui les abrite (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2002). La déclaration d'Helsinki plaide dans le même sens quand elle mentionne que les dispositions prévues après l'étude doivent offrir aux personnes impliquées un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude. De ce point de vue, on craint que les bénéfices escomptés des projets de recherche externalisés profitent peu aux populations participantes des pays hôtes alors que celles-ci s'exposent, de par leur participation, aux risques de l'expérimentation clinique (Glickman, et al., 2009).

La deuxième raison tient au souci de correspondance entre les domaines de la recherche clinique externalisée avec les problèmes prioritaires de santé publique du pays hôte. On craint que les essais ainsi projetés portent sur des problèmes de santé pertinents seulement pour les pays industrialisés mais qui sont sans intérêt épidémiologique majeur pour les pays hôtes. Signalons, à titre d'exemple, que dans leur étude Glickman et al (2009) ont constaté que parmi les essais en cours dans les pays en développement, financés par des compagnies américaines, aucun ne portait sur la tuberculose, qui est une maladie affectant ces pays de façon disproportionnée.

### **2.3. Risques associés au déroulement des essais cliniques**

Des critiques publiées dans les revues médicales les plus cotées ont révélé des exemples de problèmes qui peuvent être associés à l'expérimentation sur les sujets humains. Parmi ceux-ci, cinq types semblent les plus importants :

1-Les menaces à la santé et à la sécurité des sujets en l'absence de régulation constituent le premier type de problème. Ces problèmes ont été documentés dans de nombreuses études (Beecher, 2001; Lurie & Wolfe, 1997, 1998). L'affaire Tuskegee

aux États-Unis en est une illustration parfaite avec 400 noirs américains atteints de syphilis, suivis pendant 40 ans sans traitement (pour mieux comprendre l'étiologie de la maladie), soit de 1932 à 1972. Un autre exemple bien connu est la révélation par Lurie et Woolfe (1997, 1998) de 16 essais cliniques conduits dans des pays en développement concernant la prévention périnatale de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Au cours de 15 de ces essais qui touchaient 12 000 femmes, une partie ou toutes les femmes incluses ne recevaient pas le traitement antirétroviral. On estime qu'environ 1000 enfants sont nés infectés par le VIH alors que leur mère, qui participait à l'essai clinique, n'a pas reçu le traitement de référence. Pour citer un dernier exemple, un essai clinique visant à évaluer un médicament, la trovafloxacin, a été conduit par la compagnie pharmaceutique Pfizer chez des enfants du nord du Nigéria en 1996 sans le consentement de leurs parents. Réalisé au cours d'une épidémie de méningite, il a entraîné le décès de 11 enfants et des cas de cécité, de surdité ou un handicap chez 200 autres (Ahmad, 2001).

2- En second lieu, dans un contexte où le dépistage génétique est une pratique de plus en plus courante dans les essais cliniques (Corrigan & Williams-Jones, 2006), on peut noter un risque de stigmatisation et de discrimination sociale de certaines communautés qui peuvent être victimes « d'étiquetage génétique » aux plans individuel et communautaire. La détection d'un gène de susceptibilité, par exemple, fournit non seulement des informations sur l'ascendance et la descendance des individus testés, mais risque de leur porter préjudice, de leur restreindre l'accès à l'emploi et de créer ainsi une injustice sociale (Conseil de la santé et du bien-être, 2001; Kahn, Landais, & Institut national de la recherche agronomique (France),

1996). De là découle la mise en garde formulée dans l'énoncé de politique des trois conseils du Canada : « *Certaines recherches en génétique visent à étudier des variations génétiques au sein de communautés ou de groupes particuliers. Ces recherches peuvent soulever des inquiétudes sur le plan éthique en ce qui a trait à la stigmatisation, à l'injustice ou à l'iniquité du traitement, et aux perturbations sociales qu'elles pourraient engendrer en leur sein* » (Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, et al., 2010, p. 210).

3- Un troisième type de risque noté dans la littérature porte sur l'exploitation des sujets de recherche, touchant plus souvent des populations issues de pays en développement. On craint en effet que les individus ou communautés de ces pays assument les risques de la recherche et que l'essentiel des bénéfices profite aux populations des pays développés (Benatar, 2000; Emanuel, Wendler, Killen, & Grady, 2004). L'éthique de la recherche s'est d'ailleurs développée essentiellement à partir de situations d'objectivation et d'exploitation des sujets humains (Doucet, Grimaud, Gaudreau, Institut international de recherche en éthique biomédicale, & Association francophone pour le savoir, 2006). On se rappelle, en effet, que le Code de Nuremberg, premier texte de référence pour l'éthique de la recherche, est l'émanation du procès de Nuremberg devant lequel comparaissaient 23 personnes dont 20 médecins nazis, tous accusés « *de crimes de guerre, de crimes contre l'humanité et de participation à une organisation criminelle* » (Demarez, 2005). Les personnes, sujets d'expériences conduites par ces médecins paraissaient avoir été considérées comme des objets d'études dépourvus de toute qualité humaine, à l'image de l'animal de laboratoire.

4- Le quatrième type de risque porte sur le souci de préserver la justice à l'égard de certains groupes vulnérables. Il est question ici de l'exigence d'intégrer dans les essais cliniques des personnes qui pourraient tirer profit de la recherche et qui, pour divers motifs, en sont exclues. Des populations particulières peuvent être exclues en raison de la peur des poursuites judiciaires, des coûts financiers impliqués, de l'âge et de différents autres motifs (Doucet, 2002). Ainsi, les femmes en âge de procréer ont été habituellement exclues des essais de médicaments en raison des risques éventuels sur leur progéniture ou de l'influence des cycles hormonaux (Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, et al., 2010). C'est aussi le cas des enfants et des personnes âgées.

5- Le dernier type de problème correspond au souci d'intégrité scientifique des données cliniques. En effet, sans un contrôle indépendant et sous l'influence des intérêts commerciaux, l'intégrité des essais cliniques est souvent menacée. De nombreuses formes d'inconduite scientifique, de fabrication, de falsification et de suppression de résultats de recherche fusent dans la littérature scientifique (Angell & Kassirer, 1994; Larivée & Baruffaldi, 1993; Poisson, 1994). En 2004, en réaction à cette réalité, 13 principales revues médicales ont publié un document commun dans lequel elles expriment leur forte préoccupation devant l'exploitation d'essais cliniques à des fins commerciales plutôt que scientifiques, les conflits d'intérêts non déclarés et le compte rendu sélectif des résultats (International Committee of Medical Journal Editors, 2004).

## **2.4. Problématique de la régulation des essais cliniques**

Afin de promouvoir la qualité de la recherche clinique et assurer la sécurité et le bien-être des sujets humains certaines dispositions sont préconisées par les organismes internationaux et dans les législations nationales.

### **Cadre législatif et réglementaire des essais cliniques**

À l'échelle internationale les principes, règlements et lignes directrices les plus importants qui ont été adoptés dans le cadre de la régulation de la recherche biomédicale impliquant des sujets humains sont les suivants (Organisation Mondiale de la Santé, 1999; Sprumont & Gytis, 2005; Stuhlinger, Fortwengel, Thoeni, & Staudinger, 2009) :

- Le code de Nuremberg (1947), document fondateur de l'éthique de la recherche,
- Les conventions de Genève (1949), qui prohibent toute forme d'expérimentation humaine en temps de guerre,
- La déclaration d'Helsinki (1964, amendée six fois dont le dernier amendement date de 2008), qui constitue, pour reprendre les termes de Doucet (2002), la grande référence internationale dans le domaine de la recherche biomédicale,
- Le Pacte international relatif aux droits civils et politiques (1966),
- Le Belmont Report des États-Unis (1979), qui peut être considéré comme davantage de développement du code de Nuremberg et de la déclaration d'Helsinki, et qui détermine trois principes de base sous-jacents au domaine de l'éthique de la recherche sur les sujets humains : le respect de la personne, la bienfaisance et la justice,

- Les lignes directrices de l'OMS relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais de produits pharmaceutiques (1995),
- Les Directives de l'*International Conference on harmonization* (ICH) sur les Bonnes Pratiques Cliniques (1996),
- La Convention Européenne sur les Droits de l'Homme et la biomédecine (1997),
- La ligne directrice de l'ICH sur les considérations générales relatives aux études cliniques (1997),
- Les directives éthiques internationales (International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects) du Conseil des Organisations internationales des sciences médicales CIOMS (1982), puis en collaboration avec l'OMS (en 1993 et en 2002),
- La Directive 2005/28/EC du 8 avril 2005 de l'Union Européenne.

Dans les pays industrialisés ces textes internationaux sont des compléments aux réglementations nationales. En fait, les normes internationales, puisqu'elles sont fondées sur des principes généraux, ont besoin d'être précisées et concrétisées dans les réglementations nationales afin de garantir une protection suffisante des droits et du bien-être des sujets de recherche. En règle générale, pour exercer le contrôle des essais cliniques, ces pays réfèrent à une autorité compétente en charge de la réglementation du secteur pharmaceutique. Selon les pays, les essais cliniques doivent être déclarés à cette autorité habilitée à donner l'autorisation de leur démarrage.

Les lignes directrices de l'OMS relatives aux bonnes pratiques cliniques pour l'essai des médicaments stipulent que « *le rôle de l'administration est de fixer le cadre juridique des essais cliniques* » (World Health Organization, 1995b). La directive européenne 2001/20/CE précise ce point pour les essais cliniques de médicaments sur l'être humain (Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, 2001). C'est le document légal relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain pour les pays de l'Union Européenne. Un des objectifs de cette directive étant de rapprocher les dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres, elle stipule qu'« *avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de présenter à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il envisage de conduire un essai clinique une demande d'autorisation en bonne et due forme* » (Directive européenne 2001/20/CE article 9, alinéa 2). Par exemple, en France, l'autorité compétente pour donner cette autorisation au commencement d'un essai clinique sur le médicament est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2007). Au Canada, la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments (DGPSA) représente l'autorité réglementaire de Santé Canada (Ministère de la Santé) responsable d'approuver ou de rejeter une demande d'essai clinique. Aux États-Unis, c'est la Food and Drug Administration qui examine les demandes d'essais et qui veille à l'application des règlements sur les essais cliniques et les bonnes pratiques.

En plus de l'autorisation de démarrage de l'essai clinique sous la responsabilité des autorités pharmaceutiques, les démarches administratives incluent

l'obtention de l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche (CÉR). Qu'on utilise le terme CÉR, ou Institutional Review Board (IRB) selon la réglementation américaine, ou comité d'éthique institutionnel, ou comité national d'éthique, il s'agit toujours d'un comité indépendant chargé d'apprécier l'acceptabilité éthique des projets de recherche impliquant des sujets humains. Les différentes lignes directrices nationales et internationales, en référence notamment à la déclaration d'Helsinki, mentionnent l'obligation d'obtenir cette approbation éthique avant le démarrage de toute recherche impliquant des sujets humains. L'énoncé de politique des trois conseils du Canada résume ainsi le mandat d'un CÉR : évaluer l'acceptabilité éthique des projets de recherche avec des êtres humains (Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, et al., 2010), l'objectif étant d'assurer la protection des droits et du bien-être des sujets de recherche.

Le nouveau contexte mondial se caractérise par une transformation dans la répartition géographique des sites d'essais cliniques. Le nombre d'essais cliniques réalisés et de patients recrutés dans des essais cliniques dans des pays en dehors des lieux « traditionnels » de recherche en Europe occidentale et en Amérique du Nord a augmenté et cette situation ne semble pas devoir changer dans l'avenir. Conformément à la réglementation européenne, quand un essai a lieu dans un pays non membre de l'Union Européenne (UE) il n'y a pas d'exigence spécifique pour les autorités de réglementation européennes à examiner le dossier de l'essai avant son commencement. Toutefois, dans le cadre des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments, il existe un certain nombre de clauses dans les directives de l'UE qui permettent d'entrevoir la prise en compte de cette lacune :



- *Il est nécessaire de faire en sorte que les exigences éthiques établies par la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques (BPC) dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain soient applicables à tous les médicaments autorisés dans la Communauté. En ce qui concerne, en particulier, les essais cliniques effectués en dehors de la Communauté pour des médicaments destinés à être autorisés dans la Communauté, il convient de vérifier, lors de l'examen de la demande d'autorisation, si ces essais ont été réalisés conformément aux principes de BPC et à des exigences éthiques équivalentes aux dispositions de ladite directive (Directive 2001/83/EC modifiée par la Directive 2004/27/EC).*
- *Les documents comportent une déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent aux exigences éthiques de la directive 2001/20/CE (Article 6(1) du Règlement (CE) 726/2004 et Article 8 (ib) de la Directive 2001/83/EC).*

Ces exigences s'appliquent à tous les essais cliniques menés dans des pays non membres de l'UE quand il s'agit de médicaments pour lesquels une demande d'AMM est faite dans l'UE, et ce, quel que soit le pays concerné (la législation ne distingue pas entre les pays industrialisés et les pays en développement) et quel que soit le mode de soumission (centralisée, reconnaissance mutuelle ou décentralisée). Compte tenu de l'environnement réglementaire problématique des essais en Afrique, il est encourageant de noter l'existence de ces clauses en Europe. Néanmoins, il est

important de comprendre que les responsabilités des pays qui sont cibles des essais cliniques ou de l'introduction de nouveaux médicaments, ne peuvent être complètement remplacées par le contrôle réglementaire du pays fabricant.

Ainsi, en l'absence de mécanismes d'évaluation et de contrôle appropriés au sein même des pays hôtes, il y a une réelle difficulté à s'assurer du respect de ces exigences et à démontrer l'intégrité du processus. Il serait donc insuffisant de se contenter uniquement d'une déclaration de conformité à des exigences occidentales. Par exemple, même si un essai clinique est autorisé par une agence occidentale, il est de la responsabilité de l'autorité réglementaire du pays dans lequel l'essai sera mené de contrôler l'usage des médicaments, y compris des produits d'investigation non enregistrés. À cela il faut ajouter que lorsque les autorités des pays industrialisés sont amenées à établir des exigences relatives aux essais cliniques qui se déroulent dans un environnement hors de leur contrôle, il est essentiel que ce processus implique les responsables réglementaires des pays qui eux abriteront ces essais. Il est difficile en effet de concevoir l'efficacité d'une réglementation si celle-ci n'utilise pas les ressources et les connaissances provenant d'autres organismes et gouvernements concernés par la recherche et le développement afin de prendre des décisions éclairées. De ce qui précède découle la nécessité de comprendre l'utilité des normes internationales, leurs limites et leur influence potentielle sur la mise en place d'un mécanisme indépendant de contrôle, d'une réglementation solide et d'un cadre d'éthique approprié dans les pays hôtes des essais cliniques, en particulier en Afrique.

## **Capacités réglementaires des pays africains et fonctionnement des CÉR**

Les différentes études effectuées sur l'existence et les capacités des comités d'éthique révèlent des disparités entre les pays (Kass et al., 2007; See, Wassenaar, & Slack, 2006). Une étude conduite par le bureau régional de l'OMS pour l'Afrique a mis en évidence l'absence de comité national d'éthique pour la recherche médicale dans 36% de ses États membres (Kirigia, Wambebe, & Baba-Moussa, 2005). La même source indique qu'un seul comité d'éthique s'assurait que les essais financés par des promoteurs extérieurs gouvernementaux ou privés soient soumis à une évaluation éthique dans le pays d'origine. Les résultats les plus récurrents soulignent des manquements qui concernent l'insuffisance de ressources, le manque d'expertise pour l'évaluation des protocoles, l'absence de comités, de personnel, de directives et de procédures dans les pays africains (Ahmad, 2003; Kirigia, et al., 2005; Nyika et al., 2009). Il est également noté, quand plusieurs comités d'éthique coexistent, la difficulté de clarifier les rôles respectifs. De plus, dans certains cas les investigateurs ignorent l'existence du comité d'éthique. Une étude conduite au Soudan en 2007 montre que 53,7% des 116 chercheurs interrogés ignorent l'existence des comités d'éthique dans le pays (Elsayed & Kass, 2007). Pourtant, le premier comité d'éthique a été établi dans ce pays en 1979 (Elsayed, 2004). On imagine donc qu'il y a un réel problème de surveillance des sites d'essais par les pouvoirs publics.

Par ailleurs, la méthode de prise de décision au sein des comités, leur indépendance, le suivi des demandes d'amendements aux protocoles et la surveillance du déroulement des essais cliniques après approbation éthique constituent également des éléments de préoccupation dans nombre de pays en

développement (Effa et al., 2007; Nyika, et al., 2009). Selon une étude conduite dans 14 pays en Afrique de l'Ouest et du Centre, « *on peut considérer, en termes d'urgence, que certains pays sont dans une incapacité d'effectuer un contrôle efficace des recherches implémentées sur leur territoire et doivent s'en remettre à ceux qui les financent ou les effectuent* » (Networking for Ethics on Biomedical Research in Africa (NEBRA), 2006, p. 103). Cette même étude révèle qu'au Mali la situation est marquée par l'absence d'encadrement législatif de la recherche en dehors de l'existence de trois comités d'éthique en charge de veiller au bon déroulement des études. Les rôles respectifs de ces comités restent une question importante que les données de l'étude NEBRA n'ont pas permis d'éclaircir.

Toutefois, afin d'améliorer l'évaluation éthique des recherches biomédicales, au cours des dernières années, il y a eu de nombreux projets qui ont été mis en œuvre en Afrique pour identifier les ressources et les besoins dans la région. Ceci a permis de renforcer les institutions (CÉR, Autorités nationales de réglementation pharmaceutique) et les compétences (des chercheurs, des membres des CÉR, des Autorités nationales de réglementation pharmaceutique, etc.). Le renforcement des capacités s'est fait à travers la mise en œuvre de nombreux programmes de formation tels que la *South African Research Ethics Training Initiative* (SARETI), l'*International Research Ethics Network for Southern Africa* (IRENSA), le *West African Bioethics Training Program*; ces deux derniers sont financés par les *National Institutes of Health* des États-Unis. Également, il existe de nombreux ateliers et des outils de formation à distance tels que l'*African Malaria Network trust* (AMANET), le *Training and Resources in Research Ethics Evaluation for Africa* (TRREE), le

*Family Health International* et la *Collaborative Institutional Training Initiative*, la *Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethical Review* (SIDCER) et d'autres programmes en ligne ayant bénéficié à des centaines de personnes. L'*Office for Human Research Protections* des États-Unis et le projet *Mapping of ethics review and trial regulatory capacity* (MARC) en Afrique subsaharienne coordonné par le *Council on Health Research for Development* (COHRED) fournissent également des informations importantes sur l'évaluation éthique en Afrique.

Finalement, les mécanismes et institutions de régulation des essais cliniques en Afrique ont relativement évolué ces dernières années. Globalement, depuis 2005 plusieurs pays ont réussi à améliorer la régulation des essais cliniques. Par exemple, en 2005, sur 13 pays africains interrogés par l'OMS, 10 disposaient d'un comité d'éthique examinant les protocoles d'essais cliniques. Aussi, 4 Autorités Nationales de Réglementation (ANR) étaient impliquées dans le processus de revue soit pour approuver les essais cliniques, autoriser l'importation des lots cliniques ou procéder à l'inspection des sites, bien que ces rôles ne soient pas toujours clarifiés dans la législation. Dans tous les cas, les structures réglementaires et de revue étaient mal définies et elles manquaient de l'expertise requise pour l'administration des essais cliniques. Les ANR et les comités d'éthique (CE), sauf dans 2 cas, agissaient en parallèle et aucune interaction n'existait entre elles (Chocarro & Folb, 2005; Maiga, Akanmori, & Chocarro, 2009b).

Depuis 2005, plusieurs pays ont réussi à renforcer leurs mécanismes et les institutions. Les progrès réalisés peuvent être résumés par le tableau suivant (Maiga, et al., 2009b):

**Tableau 1 : Des exemples de réalisations dans le cadre des initiatives de renforcement de l’OMS dans le domaine de la régulation des essais cliniques en Afrique.**

<b>Domaine de régulation</b>	<b>Avant 2005</b>	<b>Depuis 2005</b>
<b>Observance des standards éthiques</b>	Diversité des contextes (absence de comités d’éthique, rôles et responsabilités mal définis, méconnaissance de leur existence)	Prise de conscience de la nécessité de réviser ou d’élaborer le cadre juridique / réglementaire Clarification des mandats des ANR et des CE Forum annuel pour les ANR et les CE depuis 2006 (AVAREF)
<b>Observance des normes scientifiques internationales</b>	Absence de standards Pas d’harmonisation des procédures dans la région africaine	Des formations sur le système d’inspection suivant les BPC sont en place depuis 2007. Revue conjointe de trois essais cliniques et inspection conjointe de trois essais cliniques
<b>Plaidoyer en faveur de la surveillance réglementaire</b>	Minimal ou faible	Grand plaidoyer à travers un forum annuel (AVAREF)
<b>Surveillance réglementaire des essais cliniques</b>	Limitée dans le meilleur des cas aux comités d’éthique Faible implication des ANR (4) ANR non impliquées Une interaction limitée entre les ANR africaines et celles de pays développés (fabricants des produits)	Évolution des rôles et de la responsabilité des ANR Forum annuel facilitant une interaction entre les ANR africaines et celles de pays développés (fabricants de produits) depuis 2006 Meilleure définition des rôles et responsabilités des intervenants Interaction positive entre ANR et CE. Interlocuteurs connus pour les promoteurs et les chercheurs Réseautage entre pays et avec des experts indépendants à travers l’AVAREF

Par exemple, en 2009 la Tanzanie a élaboré une nouvelle législation pour renforcer la régulation des essais cliniques : la Tanzania Food, Drugs and Cosmetics (Clinical Trials Control) Regulations, 2009. Celle-ci a introduit, par exemple, un Registre national qui est un outil de surveillance éthique et réglementaire des essais

cliniques. À cet effet, l'OMS a connecté la TFDA à la National Patient Safety Agency (NPSA) du Royaume-Uni et au BIREME (Latin American & Caribbean Center on Health Sciences Information). Cela a permis à la TFDA d'accéder au système « The Integrated Research Application System (IRAS) » (World Health Organization, 2010b). L'IRAS est un système unique pour la soumission en ligne des demandes d'autorisations et d'approbations pour les recherches communautaires en santé et en services sociaux au Royaume-Uni. Actuellement, la TFDA entretient un contact régulier avec la NPSA relativement à la façon de personnaliser et d'installer le système.

Aussi, depuis juillet 2009, l'Ouganda a initié un processus d'accréditation des comités d'éthique institutionnels (CEI) par l'Uganda National Council for Science and Technology (World Health Organization, 2009). En janvier de la même année, le pays a mis en place un réseau des présidents des CEI, qui se réunit sur une base trimestrielle. Ces initiatives contribuent à clarifier les rôles et responsabilités des institutions et ont été réalisées avec le soutien de l'European Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDTCP).

Malgré ces avancées, les défis à relever sont encore nombreux. Le manque de coordination entre les différentes autorités de réglementation est à l'origine d'une duplication de certaines tâches et de la fragmentation d'autres activités. Par exemple, il arrive qu'un comité national d'éthique examine un protocole qui a déjà été évalué par un autre comité d'éthique de la recherche dans le même pays. Ces problèmes résultent également en partie d'un manque de clarification des rôles et responsabilités des différents intervenants. Par ailleurs, l'absence d'accès à l'information d'une part,

ainsi que la multitude et l'incohérence des normes d'autre part sont les autres faiblesses qui doivent être corrigées.

Ces lacunes de régulation contrastent avec la situation dans les pays industrialisés où les responsabilités de la régulation sont connues et où des arguments plaident en faveur de la divulgation publique de tous les essais cliniques afin de rendre les processus plus transparents, et ce, dans l'intérêt des participants et de l'ensemble de la population (Antes, 2004; Chan, Hrobjartsson, Haahr, Gotzsche, & Altman, 2004; Evans, Gulmezoglu, & Pang, 2004; Tator, 2006; Whittington et al., 2004).

### **Barrières à la régulation des essais cliniques**

Nos recherches n'ont pas permis d'identifier des études qui ont examiné les facteurs qui influencent la régulation des essais cliniques, y compris les barrières à l'implantation des mécanismes de régulation. À l'inverse, des publications ont été faites sur l'influence de la régulation, notamment pour montrer qu'elle pourrait elle-même représenter un obstacle à la réalisation des essais cliniques, en particulier dans les pays développés. Ces études soutiennent que l'élaboration d'une multitude de règlements et de lignes directrices, a eu pour conséquence d'alourdir la réglementation et de constituer un obstacle à la conduite des essais cliniques. Les principaux obstacles cités dans la littérature se résument aux exigences pour l'obtention des autorisations d'importation et d'utilisation des médicaments expérimentaux, les longs délais d'approbation réglementaire d'un essai clinique, la surveillance excessive des sites et enfin les coûts engendrés par la surveillance,



l'inspection et les systèmes d'assurance qualité requis (Duley et al., 2008; Hartmann & Hartmann-Vareilles, 2006).

De la même manière, des voix s'élèvent contre un contrôle des comités d'éthique jugé excessif et une procédure bureaucratique inutilement lourde (Gagnon, 2010). Il est question ici de la lourdeur administrative des procédures en termes de constitution de dossiers, de réunions, de mécanismes de suivi, de tenues de rapports périodiques ou du respect de procédures qui alourdissent les comités d'éthique. Dans un ouvrage collectif, Michèle S. Jean et Pierre Trudel soutiennent que la régulation de la recherche souffre d'un grave problème de malréglementation. Il est ici question de malréglementation comme il est, en d'autres milieux, question de malbouffe, disent-ils. Il y a malréglementation lorsque, s'appuyant sur des principes admis de tous, l'on multiplie les contraintes sans justifications sérieuses, et ce, sans pour autant accroître les protections qui sont recherchées pour ceux que l'on veut protéger (Trudel & Jean, 2010). Dans ce sens, on confond souvent l'éthique à l'application mécanique de normes, comme l'obtention d'un consentement écrit des participants. Gagnon estime qu'il y a une tendance à faire appliquer des normes sans pourtant améliorer la protection des personnes, assurer une évaluation plus rigoureuse ou favoriser la réflexion éthique (Gagnon, 2010). Or, souligne-t-il, la réduction de l'éthique à quelques règles de conduite limite, sinon, exclut toute interrogation sur la pertinence ou la rigueur scientifique des projets de recherche.

Ces regards critiques sur les mécanismes régulateurs ne remettent pas en cause la nécessité de la réglementation mais ils visent à attirer l'attention sur le risque que pourrait constituer une réglementation inefficace dans la mesure où celle-ci peut

freiner la recherche sans pour autant améliorer la protection des personnes ou assurer une évaluation plus rigoureuse.

### **Contexte réglementaire des essais cliniques au Mali**

Au Mali, le premier comité d'éthique a été créé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie en 1994 grâce à la collaboration des *National Institutes of Health* (NIH) des États-Unis, faisant suite à l'ouverture de la recherche nationale à des partenaires extérieurs. Dès lors, on perçoit la dépendance de l'évaluation éthique de la recherche vis-à-vis des partenaires extérieurs. Cette création a été suivie en 2000 par celle du comité d'éthique de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP). Enfin, le comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie (CNESS) a été créé en 2002, mais il semble moins sollicité dans le processus de revue éthique des projets de recherche, car les promoteurs choisissent librement le comité auquel ils soumettent leur demande. La Direction de la Pharmacie et du Médicament en tant qu'autorité compétente en charge du secteur pharmaceutique et du médicament n'est impliquée dans le processus que pour délivrer l'autorisation d'importation des médicaments destinés aux essais cliniques. La réglementation nationale ne précise pas à qui revient le mandat plus global d'autorisation des essais cliniques et les promoteurs s'adressent au comité qu'ils jugent pertinent pour l'approbation éthique de leur projet de recherche. La surveillance du déroulement des essais est quasi-inexistante et le Ministère de la Santé ne dispose d'aucune procédure formalisée à l'intention des promoteurs d'essais. Pour cette dernière raison il n'y a pas d'assurance

que tous les essais soient soumis à une revue éthique et soient sous le contrôle des autorités nationales.

Le Mali présente les caractéristiques pertinentes des pays en développement ; il héberge d'importants centres de recherche menant des essais cliniques commandités par les pays industrialisés. Son cadre de régulation des essais cliniques s'apparente aussi au contexte des autres pays africains, décrit dans la section précédente. Ainsi, en étudiant le cas du Mali, on pourrait avoir une bonne idée des enjeux de régulation des pays en développement et suggérer des mécanismes appropriés de régulation.

## **2.5. Résumé sur l'état des connaissances**

Les essais cliniques sont devenus une étape nécessaire au progrès thérapeutique. Leur conduite doit être encadrée par nombre de mesures régulatrices afin de garantir un certain niveau de qualité dans la recherche et de protéger les sujets de recherche des potentiels risques individuels et communautaires. Il apparaît qu'au niveau international, il y a une multitude de textes réglementaires et de lignes directrices pour encadrer la recherche médicale et les essais cliniques. Dans la littérature, l'accent est généralement mis sur la collecte d'informations sur la performance de la régulation et son évaluation en fonction de ces normes. On a ainsi accumulé quelques informations sur la régulation des essais cliniques. Celles-ci révèlent la faiblesse du cadre de réglementation en Afrique à de nombreuses reprises au cours des dernières années (Brennan et al., 2007; Kirigia, et al., 2005; Nyika, et al., 2009). La littérature n'éclaire pas suffisamment sur le processus de régulation des essais cliniques, sur les enjeux qui entourent le phénomène en ce qui concerne la

dynamique des différents acteurs. Aucun consensus n'est encore apparu au sujet des facteurs les plus à même de jeter une lumière sur la régulation des essais cliniques. Ainsi, il y a des limites sur les façons d'interpréter et d'utiliser l'information pour prendre des décisions qui vont effectivement réorienter la régulation.

Afin de pouvoir changer les choses, il semble essentiel de comprendre le fonctionnement du système de régulation des essais cliniques dans le contexte des pays en développement, ses principales caractéristiques, le rôle des acteurs dans les processus ou encore quels facteurs influencent la régulation. L'identification de ces facteurs au Mali donnera des indications utiles pour déterminer des mécanismes de régulation appropriés au Mali et à d'autres pays en développement présentant des contextes similaires. C'est l'objet de la présente étude.

### Chapitre 3 : Modèle théorique et questions de recherche

Dans cette section il sera question de la théorie néo-institutionnelle qui correspond au cadre conceptuel dont s'inspire la présente étude. Ce modèle théorique a été retenu dans cette étude puisqu'il semble riche d'apports quant à la préoccupation sur la régulation des essais cliniques. Il n'est pas utilisé de façon prescriptive ou rigide, mais il sert à organiser les concepts propres à la problématique à l'étude. De plus, la thèse n'a pas la prétention d'utiliser intégralement la théorie néo-institutionnelle, sachant que celle-ci comporte différentes composantes.

La théorie néo-institutionnelle tente d'expliquer l'influence de l'environnement institutionnel sur les organisations. Le préfixe « néo » indique qu'il s'agit du renouvellement de la théorie institutionnelle des années 1940. À la différence de cette dernière qui se focalise sur le caractère institutionnel de l'organisation, le néo-institutionnalisme s'efforce d'expliquer l'influence de l'environnement institutionnel sur les organisations. Scott, un des auteurs fondateurs de la théorie institutionnelle, envisage l'organisation comme un phénomène social qui repose sur trois piliers institutionnels : réglementaire, normatif et cognitif-culturel (Scott, 2008b). L'auteur précise : « *Institutions are comprised of regulative, normative and cultural-cognitive elements that, together with associated activities and resources, provide stability and meaning to social life* » (Scott, 2008b, p. 48). Définition que Scott complète en ajoutant que les institutions représentent les multiples facettes des structures sociales composées d'éléments symboliques, d'activités et de ressources matérielles. Selon Scott, l'introduction de la dimension cognitive et culturelle dans le modèle est une caractéristique distinctive du néo-

institutionnalisme : « *Attention to the cultural-cognitive dimension of institutions is the major distinguishing feature of neoinstitutionalism within sociology and organizational studies* » (Scott, 2008b, p. 57).

La dimension réglementaire considère l'institution comme étant ce qui contraint et régularise les comportements. Ici, l'attention est portée aux processus réglementaires qui comportent l'élaboration de règles et le contrôle de la conformité à ces règles dans le but d'influencer les comportements.

La dimension normative inclut les normes et les valeurs. Elles définissent les rôles qui sont socialement prescrits. Ces rôles apparaissent ainsi à leurs détenteurs comme des pressions externes et seront plus ou moins internalisés dans le temps. Les valeurs représentent les conceptions de ce qui est collectivement préférable ou désirable (Scott, 2008b, p. 54). Quant aux normes, elles spécifient les moyens légitimes à la poursuite d'objectifs de valeurs (value ends) (Scott, 2008b, p. 55). Au contraire des règles, les normes et les valeurs orientent le comportement des acteurs sans les contraindre dans la mesure où elles ne prévoient pas de sanction spécifique autre que le rejet du contrevenant par la communauté qui y adhère. Toutefois, bien que l'on considère la dimension normative comme typiquement contraignante, elle renforce et permet l'action (Scott, 2008b, p. 55) car elle réduit l'incertitude. Elle confère des droits ainsi que des responsabilités, des privilèges comme des devoirs.

Enfin, la troisième dimension met l'accent sur les éléments cognitifs-culturels des institutions, soit les conceptions partagées de la nature de la réalité sociale et les cadres à travers lesquels un sens est donné aux choses (Scott, 2008b, p. 57). Il est question ici des représentations symboliques que les individus adoptent et auxquelles

ils se réfèrent pour adopter des attitudes. C'est ainsi que dans le paradigme cognitif, l'action de chaque individu est essentiellement déterminée par la représentation interne qu'il fait de son environnement (Scott, 2008b, p. 57). On se rappellera ici de Weber pour qui une action n'est sociale que quand et pour autant que l'agent lui communique un sens subjectif (Weber, 1995, p. 28). Ainsi, pour comprendre et expliquer une action, l'analyste doit prendre en compte non seulement les conditions objectives de l'action mais l'interprétation subjective qu'en fait l'acteur. Finalement, la dimension cognitive met l'accent sur le rôle central joué par un ensemble d'habitudes de pensées et de raisonnements, en ce sens que celui-ci détermine certains modes de comportements.

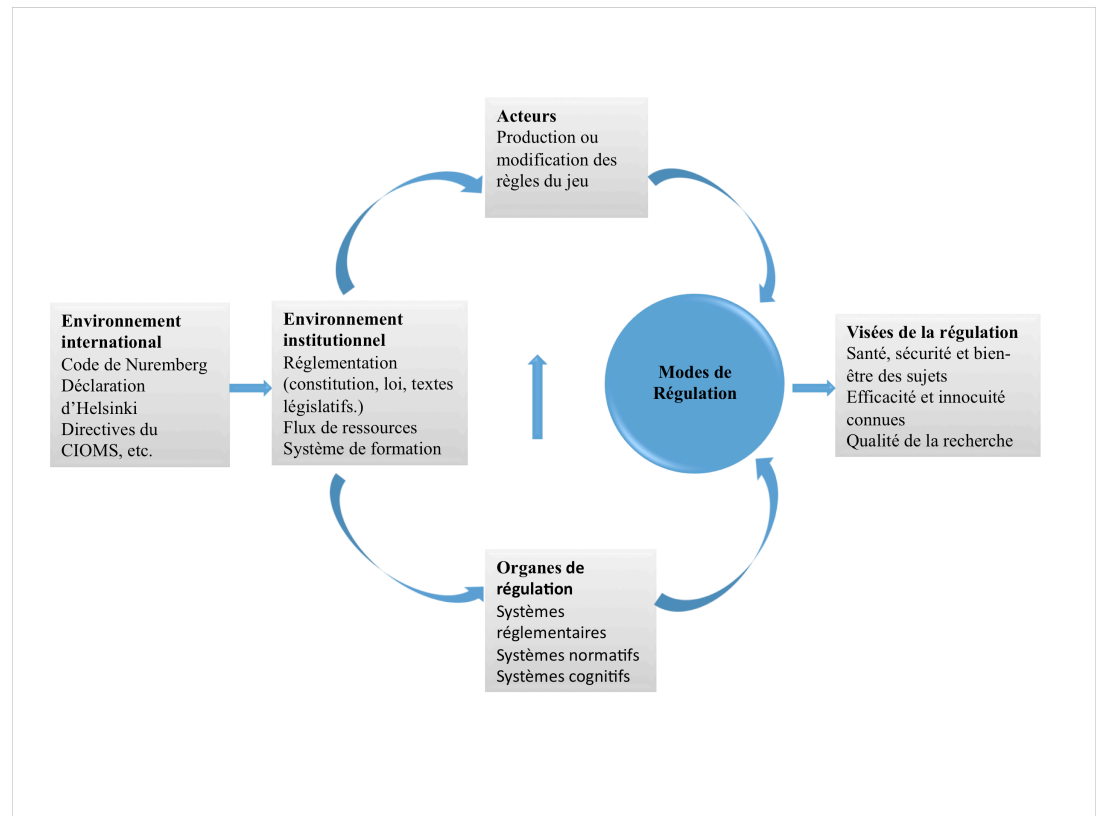
Un essor remarquable dans la littérature scientifique montre, en effet, que les déterminants institutionnels jouent un rôle décisif en façonnant les stratégies des groupes d'intérêts. De ce fait, la théorie néo-institutionnelle insiste sur le rôle contraignant des institutions qui imposent des restrictions à cause des limites légales, morales et culturelles. Scott précise à ce sujet : « *Many treatments of institutions emphasize their capacity to control and constrain behavior. Institutions impose restrictions by defining legal, moral, and cultural boundaries, setting off legitimate from illegitimate activities* » (Scott, 2008b, p. 50). Les premiers institutionnalistes ont tenté de mettre l'accent sur les moyens par lesquels les mécanismes institutionnels contraignent les structures organisationnelles et les activités. Cependant, Scott (2008b) rapporte que les travaux les plus récents (Di Maggio 1988, 1991), Powell (1991) et Scott (2000) accordent une attention particulière aux moyens par lesquels les individus et les organisations innover, agissent de façon stratégique et

contribuent au changement institutionnel (Scott, 2008b, p. 50). Ainsi, ces évolutions récentes du courant néo-institutionnel réintroduisent les capacités stratégiques des agents au cœur du néo-institutionnalisme. Finalement, le recours à ces deux dimensions de la théorie néo-institutionnelle permet d'explorer l'articulation entre les déterminants institutionnels et les rôles conscients et autonomes exercés par les acteurs impliqués dans le système de régulation des essais cliniques.

La théorie peut ainsi s'avérer utile pour comprendre les déterminants institutionnels d'une bonne régulation : elle permettra de problématiser le sujet de recherche en examinant le rôle et l'influence des institutions sur le système de régulation et d'explorer les déterminants des comportements organisationnels (les autorités de réglementation, les comités d'éthique et les centres de recherche) et ceux des acteurs individuels (personnes travaillant au sein de ces organisations) selon cette perspective. De plus, la majorité des travaux associés à la théorie néo-institutionnelle portent sur des organisations du secteur public et du secteur communautaire (Rouleau, 2007), ce qui correspond à notre objet d'étude. En accord avec la théorie néo-institutionnelle, la constitution et la loi sont des éléments déterminants du contexte et du contenu des activités des organisations publiques, d'une part, parce que leurs structures et leurs buts sont en grande partie prévus dans les lois qui les ont créées et, d'autre part, parce que les rôles des agences publiques et de leurs gestionnaires, ainsi que les ressources mises à leur disposition, font également l'objet de prescriptions dans ces lois. De fait l'administration publique est, par essence, subordonnée à la loi (Berkley, 1978; Gortner, Mahler, & Nicholson, 1994).



Ainsi le cadre conceptuel de cette recherche peut être schématisé par la figure suivante.



**Figure 1 : Cadre conceptuel pour la recherche sur la régulation des essais cliniques au Mali.**

L'élaboration de ce cadre fait appel à l'influence de l'environnement institutionnel pour la construction des boîtes « environnement international », « environnement institutionnel » et « organes de régulation ». Cette influence s'exerce dans la mesure où elle conditionne le comportement des acteurs tant organisationnels (autorités nationales de réglementation, comités d'éthique et centres de recherche) qu'individuels (personnes travaillant dans ces organisations). Les

aptitudes des acteurs à modifier ou produire les règles du jeu qui régissent l'environnement apportent le complément nécessaire à notre cadre, par la présence des boîtes « acteurs » et « modes de régulation » qui objectivent les comportements autonomes des acteurs individuels et une compréhension des modes de régulation.

En effet, en référence à la théorie néo-institutionnelle, les comportements des organes de régulation (comités d'éthique et autorités nationales de réglementation) sont influencés par l'environnement institutionnel. Les systèmes réglementaires, les systèmes normatifs et les systèmes cognitifs constituent les composantes essentielles des institutions de régulation. Cependant, la caractéristique contraignante des institutions offre un potentiel d'action dans la limite des contraintes établies; elles servent ainsi de véhicules pour l'action (Fararo & Skvoretz, 1986; Jepperson, 1991). La théorie institutionnelle permet de distinguer entre les effets environnementaux et les effets institutionnels de portée transnationale (Powell & DiMaggio, 1991). Dans le cadre conceptuel de la présente recherche, les directives internationales (Code de Nuremberg, Déclaration d'Helsinki, Directives du CIOMS, etc.) constituent un exemple d'effets institutionnels internationaux. Le rôle contraignant des organes de régulation s'exerce sur les acteurs individuels à cause, notamment, des limites légales et culturelles dictées par l'environnement institutionnel. La boîte « acteurs », dans la perspective des capacités stratégiques des agents, permet de cerner les pratiques des groupes d'acteurs qui ont trait à la production ou à la modification des règles du jeu et qui montreront un décalage entre la conception formelle de la régulation des essais cliniques et une régulation des acteurs dominants. La finalité de l'ensemble du processus de régulation est de protéger la santé, la sécurité et le bien-être des sujets de

recherche participant aux essais et de disposer d'une information pertinente sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments ainsi que sur la qualité des essais.

La dynamique du cadre conceptuel pourrait se résumer comme suit : les acteurs du milieu de la recherche (organes de régulation et acteurs individuels) pourraient être sous influences de l'environnement institutionnel et de l'environnement international. Or ces environnements ont un potentiel ambivalent. D'une part, ils sont susceptibles de contraindre les acteurs du champ de régulation à adopter certains types de comportements ou restreindre le nombre d'alternatives qu'ils peuvent envisager. De cette manière, ils peuvent limiter leurs capacités à bien réguler les essais cliniques. Ainsi s'expliquent les pressions possibles sur les organes de régulation, de même que sur les acteurs individuels. D'autre part, les environnements institutionnel et international offrent un potentiel d'action aux acteurs organisationnels (institutions de régulation) et individuels (boîte acteurs dans le cadre conceptuel). Dans cette perspective, ce sont les acteurs les plus susceptibles d'influencer le champ de régulation qui vont imposer leur rythme au contrôle des essais cliniques. C'est de cela que dépendra, en partie, l'atteinte des visées de la régulation, soit la protection de la santé, de la sécurité et du bien-être des sujets de recherche participant aux essais ainsi que d'une documentation pertinente sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments et sur la qualité des essais.

## Objectifs et questions de recherche :

Le principal objectif de cette recherche est **d'analyser et comprendre les comportements des acteurs (organisations et individus) dans la régulation des essais cliniques au Mali**. Les objectifs spécifiques sont :

- i. *décrire le processus de régulation des essais cliniques et les enjeux qui en découlent;*
- ii. *identifier les obstacles et les facteurs facilitant la mise en place de mécanismes appropriés de régulation des essais cliniques ;*
- iii. *proposer pour le Mali des approches en matière de régulation des essais cliniques en s'appuyant sur les spécificités du contexte national de régulation, la littérature en politique publique de santé et les pratiques exemplaires d'autres pays.*

La mise en contexte du problème de recherche avec le néo-institutionnalisme doit permettre de répondre aux questions de recherche suivantes :

- 1. Comment fonctionne le système de régulation des essais cliniques au Mali et quels sont les enjeux de la mise en place d'un système approprié de régulation?
- 2. Quels sont les obstacles et les facteurs facilitant la mise en place de mécanismes appropriés de contrôle des essais cliniques au Mali?
- 3. Quel système de régulation des essais cliniques peut être approprié au Mali ?

## **Chapitre 4 : Méthodologie**

Ce chapitre décrit les différents éléments de méthodologie qui encadrent la présente recherche. Dans un premier temps, nous présentons la stratégie de recherche choisie, pour ensuite décrire la collecte des données et enfin présenter la méthode d'analyse des données.

### **4.1. Stratégie de recherche**

#### **4.1.1. Approche générale de recherche et choix d'un devis**

Nous cherchons, par une analyse approfondie des mécanismes de régulation des essais cliniques au Mali, à en cerner les enjeux. La définition des niveaux d'analyse doit se faire à la lumière de la théorie sous-jacente (Contandriopoulos, 2005). Notre plan analytique comporte un modèle théorique à deux composantes dont l'une porte sur les organisations (services impliqués ou concernés par la régulation) et l'autre sur les comportements des acteurs, ce qui conduit à retenir deux niveaux d'explication correspondants pour les processus qui seront observés. Le devis est donc une étude de cas (qui est le Mali) avec deux niveaux d'analyse (le rôle des organisations et celui des acteurs individuels). Le recours à ces niveaux d'analyse semble approprié pour répondre aux questions de recherche. En effet, d'une part, l'exposé de la problématique mettait en évidence la pertinence de comprendre les facteurs qui influencent l'engagement des services appropriés dans le système de régulation. D'autre part, il convient de s'assurer que les modes de régulation se conforment aux objectifs d'une régulation appropriée. De plus, l'étude de cas unique, qu'elle s'appuie sur un ou plusieurs niveaux d'analyse, offre un potentiel élevé de validité interne (Contandriopoulos, 2005). Toutefois, l'analyse d'un seul cas limite la

validité externe (Yin, 2009). Celle-ci ne constitue pas, cependant, l'objet premier d'un tel devis. L'étude de cas est conçue afin d'optimiser la compréhension du cas plutôt qu'une généralisation au-delà de ce cas (Stake, 1994). Du reste, nous préconisons une description détaillée du contexte et de la manière dont le contexte affecte la réponse aux questions de recherche, ce qui constitue une stratégie pour juger du niveau de validité externe (Devers, 1999).

#### **4.1.2. Validité de la stratégie de recherche**

Trois stratégies sont utilisées pour améliorer la validité interne du devis : la triangulation, la tenue d'un journal de bord et le dialogue (retour d'information) avec les acteurs. Denzin a distingué quatre formes de triangulation (Denzin, 1978) : la *triangulation des données* (utiliser différentes sources de données), la *triangulation méthodologique* (utiliser différentes méthodes et techniques pour étudier le même phénomène particulier), la *triangulation du chercheur* (contrôle par d'autres chercheurs) et la *triangulation théorique* (utiliser différentes théories pour interpréter les données recueillies). Les trois premières formes de triangulation ont été assurées dans le cadre de cette recherche, respectivement grâce : (i) à la rencontre d'acteurs dont les interprétations peuvent différer ; (ii) à la confrontation de données provenant des entrevues et des examens documentaires; (iii) à la revue et à la validation par les directeurs de recherche. La tenue du journal de bord a porté sur une description claire et détaillée du processus de l'étude, en ce qui concerne notamment la conduite des entrevues, la méthode de codification et des analyses préliminaires, la prise de notes méthodologiques et la description des changements apportés à l'étude et leurs motifs. Enfin, l'interprétation des données a été, au fur et à mesure, soumise à la rétroaction

par les informateurs. Cette dernière procédure repose sur la reconnaissance que les personnes interviewées ou observées constituent une des sources les plus logiques de corroboration (M. B. Miles & Huberman, 2003). Ce retour aux acteurs a constitué ainsi un dernier moyen de contrôle de la pertinence et de la vraisemblance des hypothèses de recherche qui ont émergé.

Enfin, il convient de dire un mot sur la transférabilité de nos résultats. Ce concept renvoie à la question de savoir si les conclusions de la recherche peuvent s'étendre à d'autres contextes. Pour y parvenir, nous avons pris au moins trois types de précautions.

En premier lieu, nous avons procédé à l'échantillonnage des milieux et des acteurs en fonction de la pertinence de leurs caractéristiques avec les objectifs de la recherche. Plus bas dans la méthodologie, nous expliquerons et justifierons le choix des organismes et acteurs inclus. La collecte des données effectuée sur cette base, a permis de constater la saturation de l'information lors des dernières entrevues.

En deuxième lieu, nous faisons une description détaillée du contexte, qui, comme le soulignent Pourtois et Desmet, permet d'estimer le degré et le type de similitude entre le site observé et d'autres sites sur lesquels on voudrait transférer les conclusions (Pourtois & Desmet, 1988). Ainsi, la description du contexte de cette recherche inclut des éléments pertinents à la problématique de recherche, y compris l'engagement politique récent, les firmes de médicaments présentes sur le marché et leur contribution relative à la dynamique des essais cliniques.

En troisième lieu, nous avons fait l'effort d'atteindre un bon niveau d'abstraction en utilisant différentes tactiques suggérées par Miles et Huberman (M. B. Miles & Huberman, 2003). Le regroupement de catégories, la composition de

groupes, la recherche de traits communs aux situations, l'essai de dénomination de facteurs communs sont quelques exemples de tactiques que nous avons mises en œuvre.

## **4.2. Déroulement opérationnel de la recherche**

### **4.2.1 Milieu à l'étude : Le Mali**

Le marché du médicament au Mali a été jusqu'à récemment dominé par la distribution de produits émanant de l'industrie pharmaceutique occidentale. Aujourd'hui, malgré l'absence de statistiques nationales, on peut estimer cette proportion à environ 50%. L'autre moitié concerne des produits qui proviennent essentiellement de la Chine et de l'Inde. Cependant, en référence aux registres publics d'essais cliniques ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), plus de deux tiers des essais menés au Mali sont sponsorisés par les *National Institutes of Health* (NIH) des États-Unis. Le tiers restant est constitué d'essais sponsorisés par des universités occidentales, le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) des États-Unis, l'industrie pharmaceutique occidentale ou des ONG.

Depuis 2005, le gouvernement s'est engagé à développer un cadre de réglementation des essais cliniques à travers une participation accrue à nombre d'activités de renforcement des capacités organisées principalement par l'OMS. La mise en place, en 2006, d'un réseau informel de réglementation des vaccins coordonné par l'OMS, dénommé African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF) est le point culminant de cette série d'événements organisés par l'OMS depuis janvier 2005, dans le cadre de son initiative pour le renforcement des autorités réglementaires des essais cliniques de vaccins. Les pays membres de l'AVAREF, dont le Mali et



initialement au nombre de 19, ont été sélectionnés parce qu'ils abritaient ou étaient cibles d'essais cliniques de vaccins contre le VIH, le paludisme, la tuberculose et la méningite. La formalisation du réseau est intervenue en septembre 2011, en même temps que l'adhésion de trois nouveaux pays. Le réseau inclut des comités d'éthique (CE) et les autorités nationales de réglementation (ANR) des pays, appuyés par des régulateurs venant de pays industrialisés, soit la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA), Santé Canada et l'Agence Européenne des médicaments (EMA). Les autres acteurs concernés par le forum incluent des fabricants et promoteurs de vaccins et des donateurs qui appuient l'initiative.

Les groupes d'acteurs intervenant directement dans les essais cliniques au Mali se résument aux instances ci-après. Tout d'abord, il y a trois principaux centres de recherche dont les activités incluent la réalisation d'essais cliniques et qui sont liés à des institutions de recherche étrangères, notamment le NIH. La réglementation nationale Malienne ne précise pas à qui revient le mandat plus global d'autorisation des essais cliniques. Cependant, dans les faits, deux types d'autorités régulent les essais cliniques, soit les CE et la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).

1) Les CE sont chargés de l'examen éthique des protocoles de recherche et parfois de la surveillance sur le terrain. Trois CE coexistent, soit un comité national et deux autres comités basés respectivement à la Faculté de Médecine et à l'Institut national de recherche en santé publique (INRSP). Il n'existe aucune hiérarchie entre ces comités, ni un quelconque lien fonctionnel. Tous sont habilités à examiner les protocoles de recherche de toute nature. Les membres des CE sont généralement des

professionnels travaillant à temps plein à d'autres obligations. Tous y participent dans un cadre bénévole et volontaire.

2) La DPM, en tant qu'autorité compétente en charge du secteur pharmaceutique, a la responsabilité d'examiner les demandes d'autorisation d'importation des médicaments expérimentaux. De plus, l'autorité de tutelle de la DPM, soit le Ministère de la Santé, s'investit de plus en plus pour la délivrance de l'approbation réglementaire.

#### **4.2.2. Collecte des données**

La collecte des données s'est déroulée au Mali d'août à novembre 2008. Une lettre initiale d'invitation à participer ainsi qu'une description du projet ont été envoyées par le Ministère de la Santé aux responsables des services concernés. Ensuite, nous avons organisé des rencontres préliminaires individuelles avec les personnes à interroger pour favoriser leur participation au projet. Nous n'avons pas rencontré de difficultés majeures quant à l'obtention de la collaboration des différents participants. Ayant travaillé pendant de longues années dans l'environnement de cette recherche, nous avons tissé un réseau de connaissances bien étoffé qui a été utile pour obtenir les autorisations et organiser les rencontres.

La collecte des données s'est faite par l'analyse de documents pertinents (archives, lois, politiques, règlements, procès-verbaux et comptes rendus de réunions, rapports, directives, instructions) et des entrevues individuelles semi-dirigées (voir guide d'entrevue en annexe 1) avec les acteurs clés concernés par la régulation des essais cliniques au Mali :

- (i) les autorités sanitaires nationales, soit le Ministère de la Santé, la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) et l'Inspection de la santé;
- (ii) le Comité National d'Éthique pour la Santé et les Sciences de la vie (CNESS) et les deux autres comités d'éthique basés respectivement à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) et à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP);
- (iii) les investigateurs au sein des instituts de recherche, soit le Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires/Malaria Research and Training Centre (DEAP/MRTC), l'INRSP et le Centre de développement de vaccins (CVD) au Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM).

Il convient d'apporter quelques précisions sur la pertinence du choix de ces organisations pour étudier les questions de recherche. Le choix des comités d'éthique se justifie en premier lieu car ils sont au cœur du processus de revue des protocoles d'essais cliniques soumis à leur approbation et sont les plus impliqués dans le système actuel de régulation. Les investigateurs, puisqu'ils sont souvent invités lors de la revue de leur protocole par les CE, expérimentent ainsi le processus de régulation entre acteurs collectifs. Aussi, leurs interprétations riches de leur collaboration avec des commanditaires opérant dans différents milieux peuvent aider à la compréhension du problème. De plus, ils pourraient aussi témoigner de certains dysfonctionnements dans le système de régulation qu'ils auraient constatés au cours de la soumission de leurs projets d'essais cliniques. La Direction de la Pharmacie et

du Médicament (DPM) est l'autorité en charge du secteur pharmaceutique et du médicament. A ce titre, elle répond à toutes les questions touchant aux médicaments et à leur manipulation dans le pays. Elle doit en assurer l'efficacité, la sécurité et l'innocuité. Son expertise dans la fonction de régulation pharmaceutique peut s'avérer utile à cerner les enjeux pour la mise en place d'un mécanisme fonctionnel de régulation des essais cliniques. L'Inspection de la santé est l'autorité publique qui contrôle l'exercice de la profession médicale et pharmaceutique et veille au respect des exigences réglementaires imposées aux acteurs œuvrant dans le secteur de la santé. Son expertise couvre tout le champ de la santé, y compris le secteur pharmaceutique. Sa contribution est complémentaire à celle de la DPM. Le Ministère de la santé a la responsabilité ultime de la santé des populations et de la coordination entre les différents acteurs. A ce titre, sa contribution paraît incontournable. L'entretien avec les organisations visées a permis de cerner leur implication respective dans le système de régulation et les avenues intéressantes dans ce domaine.

#### **4.2.3. Sources des données**

Deux sources de données ont été utilisées : les entrevues et l'examen documentaire.

##### **Entrevues :**

Une grille d'entrevue a été utilisée pour recueillir l'information auprès des acteurs identifiés (voir annexe 1). Cette grille a permis d'une part d'interroger les responsables des organismes concernés sur l'implication de leur structure dans le processus de régulation. Elle a servi aussi à déterminer les moyens et capacités disponibles dans leurs institutions et les faiblesses pour l'accomplissement de leurs

missions et la performance d'ensemble du système de régulation des essais. De plus, nous avons cherché à connaître la place de chaque personne interrogée, son rôle dans le processus de régulation des essais cliniques et sa vision du système (ses forces, ses faiblesses et la cohérence globale) et du rôle des différents acteurs (les dynamiques des acteurs, qui régule, comment et en fonction de quels critères?).

Nous avons mené 35 entrevues individuelles, notamment avec les personnes suivantes : un responsable du Ministère de la Santé; trois inspecteurs à l'inspection de la santé; cinq membres du comité national d'éthique qui ont été choisis en consultation avec le président; quatre membres du comité d'éthique de la FMPOS et cinq membres du comité d'éthique de l'INRSP, choisis selon la même procédure; deux personnes de la DPM; huit investigateurs d'essais cliniques au sein des deux instituts de recherche, dont cinq du DEAP/MRTC et trois du CVD. Afin d'avoir une vision plus large que celle des comités et organismes officiels ou gouvernementaux du Mali, nous avons identifié et interrogé d'autres acteurs concernés par la régulation. Au total sept personnes de cette catégorie ont été interrogées : deux personnes de la représentation locale de l'OMS au Mali, trois représentants d'hôpitaux susceptibles d'abriter des essais cliniques et deux représentants d'ONG représentatives des principaux intervenants dans le secteur de la santé.

Ces personnes représentaient, d'une part, les acteurs impliqués dans le processus d'évaluation des essais cliniques et, d'autre part, les personnes ressources les plus susceptibles d'éclairer sur la dynamique des essais cliniques et du domaine de régulation des médicaments au Mali. Les entrevues ont été enregistrées avec le consentement des personnes. Nous nous sommes engagés auprès des personnes à

garantir l'utilisation confidentielle de l'information qu'elles ont fournie (voir annexe 2).

### **Documentation :**

Nous avons rassemblé les documents officiels portant sur la réglementation des essais cliniques (décret, arrêtés, normes, procédures, rapports d'évaluation) ainsi que les documents pertinents du système de santé et ceux décrivant les activités des services impliqués dans la réglementation pharmaceutique et dans la recherche utilisant des sujets humains. La recherche documentaire a eu lieu dans tous les établissements précédemment énumérés ainsi qu'au secrétariat général du gouvernement. Ce dernier est un service de la superstructure gouvernementale placé sous l'autorité du Premier Ministre, en charge d'assurer l'enregistrement, le classement et la publication des lois, ordonnances, décrets et arrêtés ministériels. La liste des principaux documents consultés est fournie à l'annexe 3. Les documents ont été examinés pour identifier, analyser et comprendre les missions des différentes autorités, leurs rôles et responsabilités respectifs ainsi que l'existence de normes applicables aux essais cliniques. De plus, l'analyse documentaire cherchait à analyser les flux d'informations sur les aspects réglementaires et éthiques des essais cliniques au sein des organes de contrôle et entre eux.

#### **4.2.4. Analyse des données**

La première étape de l'analyse a commencé dès la collecte des données. Il s'est agi d'une analyse sur le vif, c'est-à-dire que le chercheur en s'impliquant directement et personnellement dans la collecte des données, interagit avec les personnes interviewées. Il doit saisir l'expérience des sujets, leurs interprétations,

leurs représentations et leurs perceptions. Il s'en est suivi une phase d'objectivation et de distanciation progressive par rapport à l'objet de recherche. Ici le chercheur prend du recul et ses distances par rapport au terrain, en vue de pouvoir interpréter les faits dans un contexte théorique. Aussi tous les entretiens, qui ont été enregistrés avec le consentement des personnes interviewées, ont été retranscrits verbatim. La phase d'analyse ultime examine les entretiens en quatre étapes (Smith, 1995):

- (i) immersion et familiarisation avec les données du corpus (lecture et relecture de l'ensemble des entretiens, annotations) visant à réaliser un codage exploratoire à partir des premiers éléments de questionnement et d'interprétation;
- (ii) inventaire et identification systématiques des thèmes émergeant du corpus analysé et labellisation conceptuelle (à partir du cadre conceptuel retenu) de ces thèmes pour construire une grille d'analyse;
- (iii) application de la grille construite pour mettre à jour les relations entre les différents thèmes (hiérarchisation, univers commun de significations) illustrées notamment par des extraits de données brutes, puis élaboration des *clusters* (catégories thématiques) à partir des connexions entre les différents thèmes et sous-thèmes;
- (iv) Production pour chaque entretien de tableaux résumés des catégories les plus signifiantes rendant compte de l'expérience singulière des interviewés. Le choix d'inclure telle ou telle catégorie est fonction des matériaux, de la problématique et des objectifs de la recherche. Ces tableaux regroupent trois types d'informations: les sous-thèmes

labellisés de chaque catégorie, les éléments conceptuels associés et les extraits *in vivo*.

Il s'en est suivi le codage des données. Le codage a consisté à découper les données en unités d'analyse, à définir les catégories qui vont les accueillir, puis à placer (ranger ou catégoriser) les unités dans ces catégories (Grawitz & Pinto, 2001). Le codage s'est fait dans le logiciel QDA Miner qui est un programme de traitement de données qualitatives ayant aussi une certaine possibilité de manipulations quantitatives. QDA Miner permet de coder des données textuelles, d'annoter, d'extraire et de réviser des données et des documents codés. Le programme peut gérer des projets complexes comprenant un grand nombre de documents combinés à des informations numériques et catégorielles. Il fournit également un large éventail d'outils exploratoires afin d'identifier des patrons dans la codification et des relations entre les codes assignés et d'autres propriétés numériques ou catégorielles. QDA Miner peut importer et exporter des documents, des données et des résultats d'analyse dans de nombreux formats de fichiers.

L'analyse documentaire a suivi une démarche similaire à celle des entrevues et pourrait se résumer comme suit : (i) le codage des données, (ii) la présentation des données à partir des catégories thématiques, (iii) la formulation et la vérification de conclusions. Cette démarche correspond à celle proposée par Miles et Huberman (2003).



#### **4.2.5. Considérations éthiques**

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal (annexe 4) et le comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie du Mali (annexe 5). L'approbation de celui-ci est suffisante au Mali pour conduire la recherche auprès des différents acteurs du secteur de la santé. Avant les entrevues, les participants ont été invités à signer un consentement libre et éclairé (annexe 2). Ils ont été informés des objectifs de l'étude et de ce qui est attendu de leur participation. Il a été porté à leur connaissance que les informations qu'ils donnent vont demeurer confidentielles et anonymes. Les transcriptions d'entrevues, les enregistrements audio et les notes de terrain sont conservés dans un classeur verrouillé accessible seulement aux chercheurs. Ces données seront détruites sept ans après la fin de l'étude.

## **Chapitre 5 : Enjeux de la régulation des essais cliniques au Mali (Article 1)**

Au moment du dépôt de la thèse, l'article avait été soumis pour publication : **Maïga D**, Blais R, Lamothe L, Williams-Jones B. « Enjeux de la régulation des essais cliniques au Mali » *Sciences sociales et santé* 2011; Soumis.

## Résumé

Le Mali est devenu un milieu attractif pour les essais cliniques. Cependant, le pays dispose d'un cadre de réglementation très limité pour leur surveillance. Ceci menace la sécurité des sujets de recherche et l'intégrité des données cliniques. Pour améliorer la situation, la présente étude a pour objectif d'examiner les enjeux de la régulation des essais au Mali.

L'étude a été réalisée à l'aide de méthodes qualitatives, soit l'examen de documents officiels et des entrevues semi-dirigées avec les principaux intervenants. La théorie néoinstitutionnelle a servi de cadre d'analyse des données.

Les résultats montrent l'existence de nombreux enjeux reflétant la carence du système de régulation au Mali. Ces enjeux résultent d'une double influence subie par les autorités réglementaires et les comités d'éthique. Ils sont, d'une part, influencés par l'environnement institutionnel caractérisé par l'absence de fondement légal approprié au contrôle des essais cliniques. D'autre part, ces instances subissent l'influence des chercheurs qui opèrent comme des entrepreneurs institutionnels en occupant un rôle central dans le champ de la régulation. Ceci envoie un signal fort pour la nécessité d'une régulation appropriée dans ce pays.

**Mots clés :** Régulation des essais cliniques; Théorie néo-institutionnelle; Comité d'éthique.

## **Abstract**

Mali has become an attractive environment for clinical trials. However, the country has a very limited regulatory framework for oversight of these trials. This threatens the safety of research participants and the integrity of clinical trials data. To help address this situation, our study examines the issues in the regulation of clinical trials in Mali. The study was carried out using qualitative methods; we reviewed official documents and conducted interviews with key stakeholders. Neo-institutional theory served as the framework with which to analyse the data.

The results show that there are many issues that reflect the weakness of the regulation system in Mali. These issues arise from a double influence suffered by regulatory authorities and ethics committees. First, they are influenced by an institutional environment that is marked by a complete absence of appropriate legal basis with which to control clinical trials. Second, researchers operate as institutional entrepreneurs by occupying a central role in the field of regulation, and so influence the oversight bodies. This sends a strong signal for the need for appropriate regulation in this country.

**Keywords:** Clinical trial regulation; Neo-institutional theory; Ethics committee.

## **5.1. Introduction générale**

Depuis la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, pour déterminer la valeur thérapeutique des traitements médicaux, les essais cliniques randomisés bien que contestés par certains, sont largement devenus la norme utilisée par les autorités réglementaires des pays industrialisés, telles que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, Santé Canada et l'Agence Européenne des médicaments (EMA) (Marks, 1999). Cette situation s'est renforcée en 1992 avec l'avènement de la médecine basée sur les données probantes (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992). Dans ce sens, l'activité de conduite des essais cliniques est un facteur de progression de la médecine basée sur les données probantes, elle-même préconisée pour influencer et améliorer la pratique médicale.

Cependant, les essais cliniques de médicaments s'accompagnent nécessairement d'un certain niveau de risque pour la sécurité des participants et de leur communauté d'appartenance. Les principales catégories de risques documentés dans la littérature sont les menaces à la santé et à la sécurité des sujets en l'absence de régulation, l'exploitation des sujets de recherche, le risque de stigmatisation et de discrimination sociale de certaines communautés susceptibles d'être victimes « d'étiquetage génétique », le manque d'intégrité scientifique des données cliniques et l'injustice potentielle à l'égard de certains groupes vulnérables (femmes en âge de procréer, enfants, personnes âgées) (Beecher, 2001; Benatar, 2000; Conseil de la santé et du bien-être, 2001; Corrigan & Williams-Jones, 2006; Emanuel, et al., 2004). Pour minimiser ces risques, une série de textes réglementaires, de normes et de lignes directrices ont été élaborés à travers le monde (Council for International

Organizations of Medical Sciences, 2002; International Conference on Harmonization, 1997b; Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, 2001; World Health Organization, 1995b; World Medical Association General Assembly, 2008). En dépit de l'existence de ces normes, les risques persistent dans les pays en développement, en particulier parce que leurs populations sont faibles du point de vue économique ou politique et par conséquent susceptibles d'être exploitées. Par exemple, en 2006, un rapport conjoint du Centre for Research on Multinational Corporations (SOMO, un bureau néerlandais de recherche et de consultation à but lucratif) et de la Wemos Foundation (fondation néerlandaise qui lutte pour le droit à la santé des populations des pays en développement) fait état de 22 cas d'essais non éthiques dont 16 ont été réalisés dans des pays en développement (Centre for Research on Multinational Corporations, 2006); et nous pouvons raisonnablement postuler que cette étude ne représente que le « sommet de l'iceberg » de tels incidents.

Parallèlement, la mondialisation entraîne une augmentation phénoménale de la proportion d'essais cliniques menés dans les pays en développement. La plupart sont des projets de recherche de promoteurs provenant de pays industrialisés qui externalisent les essais de médicaments des phases I à IV vers les pays en développement<sup>2</sup>. En 2005, un article publié dans le magazine *Fortune* estimait que près de 40% de l'ensemble des essais cliniques sont conduits dans les pays en développement alors que cette proportion ne représentait que 10% en 1991 (Lustgarten, 2005). Cette délocalisation dans les pays en développement explique que

---

<sup>2</sup> Il s'agit pour la plupart d'essais de phase III, financés par l'industrie pharmaceutique, nécessitant la participation d'un grand nombre de sujets (de plusieurs centaines à plusieurs milliers par essai). De telles études mènent souvent à l'approbation d'un nouveau médicament par la FDA ou l'EMA.

sur l'ensemble des essais commandités par des compagnies américaines, la proportion de sites d'essais cliniques aux États-Unis est passée de 90% en 1999 à 47% en 2007 (Karlberg, 2008). Pour la même raison, le nombre d'investigateurs établis en dehors des États-Unis et engagés dans la conduite d'essais cliniques régulés par la FDA a rapidement augmenté, en passant de 20% en 2000 à 41% en 2006 (Mathieu & Milne, 2008). L'EMA estime de son côté qu'un quart des patients recrutés entre 2005 et 2008 dans les essais cliniques de médicaments ayant fait l'objet de demande d'autorisation de mise sur le marché européen selon la procédure centralisée proviennent de pays en développement (European Medicines Agency, 2008).

Plusieurs facteurs expliquent l'externalisation des essais cliniques, notamment la rapidité du processus et la facilité de recrutement de participants qui permettent ainsi de réduire les coûts de réalisation jusqu'à 50%, l'endémicité des maladies cibles, mais aussi l'absence ou la faiblesse de contraintes réglementaires (Acharya, 2007; Glickman, et al., 2009; Adriana Petryna, 2009). Cependant, sans une surveillance réglementaire nationale des essais, on manque de preuve scientifique suffisante sur l'efficacité des médicaments, leur innocuité, leur qualité ainsi que d'une information pertinente sur la protection des sujets humains contre les abus dans la recherche. Or, de nombreux pays africains ne disposent pas de réglementation spécifique pour la conduite des essais. Lorsqu'une législation existe, elle ne précise pas souvent à qui revient le mandat d'autoriser les essais, de procéder à leur inspection et d'y mettre fin (Chocarro & Folb, 2005).

En somme, la surveillance réglementaire des essais cliniques dans nombre de pays en développement est très limitée. Cela représente une source d'inquiétude

quant à l'assurance du respect des exigences scientifiques et éthiques. En conséquence, il y a d'une part, un risque à la sécurité des sujets de recherche et, d'autre part, une menace à l'intégrité scientifique des données cliniques à l'appui des demandes d'approbation de commercialisation sur le marché international. Pour ces raisons, il est donc important de comprendre les enjeux de la régulation des essais cliniques dans les pays en développement. C'est l'objet de cet article.

Nous avons choisi d'étudier le cas du Mali pour trois raisons principales. Premièrement, le Mali est un pays en développement et, selon le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD), il se classe parmi les pays les plus pauvres occupant le 178<sup>e</sup> rang sur 182 pays (Programme des Nations Unies pour le développement, 2009), ce qui le rend particulièrement vulnérable aux abus lors d'essais cliniques. Deuxièmement, le Mali abrite d'importants centres de recherche expérimentés dans la conduite des essais et qui sont suffisamment équipés et dotés en personnel hautement qualifié. De ce fait, il est devenu à l'échelle du continent suffisamment attractif pour abriter de nombreux essais. À titre indicatif, en avril 2010, parmi les 53 pays du continent, le Mali avait 52 essais actifs occupait le 6<sup>ème</sup> rang après l'Afrique du Sud (1082 essais), l'Égypte (178 essais), l'Ouganda (117 essais), le Kenya (102 essais) et la Tanzanie (87 essais) ([www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)). Troisièmement, le Mali participe de façon très importante aux activités de renforcement de la réglementation des pays africains initiées par l'OMS depuis 2005.

Cet article présente les résultats d'une recherche visant à mieux comprendre le fonctionnement de la régulation des essais cliniques au Mali et les enjeux soulevés afin d'en dégager des pistes de solutions. Plus spécifiquement, notre étude visait à répondre aux deux questions suivantes : Comment fonctionne le système de



régulation des essais cliniques au Mali et quelles sont ses principales caractéristiques? Comment les acteurs, individuellement et collectivement, produisent-ils la régulation des essais cliniques au Mali? Nous analysons particulièrement les rôles des acteurs dans les processus de régulation des essais cliniques au Mali ainsi que la nature des relations entre l'environnement institutionnel et les acteurs et organismes qui y évoluent.

## 5.2. Cadre d'analyse

La théorie néo-institutionnelle offre un cadre d'analyse pertinent permettant de comprendre certains phénomènes organisationnels et, dans notre cas, la régulation des essais cliniques au Mali. La théorie institutionnelle suggère que l'unité d'analyse pertinente de la vie sociale est le phénomène collectif, interindividuel ou inter organisationnel, plutôt que l'individu. Ainsi, les comportements organisationnels sont influencés par des facteurs de contexte dits « institutionnels », d'où le besoin de circonscrire le contexte ou champ organisationnel de la régulation. En référence à Bourdieu, Maroy and Van Haeperen définissent le concept de champ comme *« un espace social structuré par une ou plusieurs espèces de capitaux qui à la fois hiérarchisent les agents investis dans cet espace et orientent leurs luttes et leurs stratégies »* (Maroy & Van Haeperen, 2005, p. 44). Le concept renvoie ici à un espace relationnel dont les enjeux et les structures se sont construits et autonomisés à des degrés divers au cours d'un parcours historique. Appliquée aux organisations, la conception néo-institutionnaliste du champ est la suivante : *« By organizational field, we mean those organizations that, in the aggregate, constitute a recognized area of institutional life : key suppliers, resource and product consumers, regulatory*

*agencies, and other organizations that produce similar services or products »* (DiMaggio & Powell, 1983). Un champ organisationnel est donc défini comme un groupe d'organisations qui opèrent dans le même domaine quant à la similarité de leurs services, leurs produits ou leurs fonctions, ainsi que celles qui ont une influence critique sur elles.

Scott, un des théoriciens du courant institutionnel, considère l'organisation comme un phénomène social qui repose sur trois piliers institutionnels : réglementaire, cognitif et normatif (Scott, 2008b). Certains auteurs, comme Meyer et Rowan (J.W. Meyer & Rowan, 1977), DiMaggio et Powell (DiMaggio & Powell, 1983) et Meyer et Scott (John W. Meyer & Scott, 1983) ont tenté de mettre l'accent sur les moyens par lesquels ces mécanismes institutionnels contraignent les structures organisationnelles et les activités. La dimension réglementaire de l'influence institutionnelle réfère à un ensemble de règles et un système de sanctions qui contraignent le comportement des acteurs. Scott soutient qu'une institution ne peut être viable si elle ne comporte pas un système de sanctions (Scott, 2008b). La composante cognitive de l'influence institutionnelle réfère à un ensemble de conceptions communes de la réalité sociale conduisant à un certain mode de comportements (DiMaggio & Powell, 1983). Berger et Luckmann ont montré comment des habitudes de penser ou de faire se transforment en institutions par un processus de « construction sociale de la réalité » (Berger, Luckmann, Martuccelli, & Singly, 2006). De cette façon les contextes institutionnels peuvent contraindre les actions des individus en limitant le nombre d'alternatives qu'ils peuvent envisager. La composante normative considère l'institution comme un ensemble de normes qui orientent le comportement des acteurs. À la différence des règles, les normes ne

prévoient pas de système de sanctions autres que le rejet du contrevenant par la communauté qui y adhère (Bensedrine & Demil, 1998).

Cependant, les travaux les plus récents rendent compte d'un potentiel d'actions autonomes des individus et des organisations non guidées par les forces institutionnelles. Scott rapporte à cet effet que les individus et les organisations peuvent devenir des agents qui innover, agissent de façon stratégique et contribuent au changement institutionnel (Scott, 2008b, p. 50). La notion d'entrepreneur institutionnel désigne cette catégorie d'acteurs. Des travaux ont montré que les acteurs les plus dominants d'un champ sont susceptibles d'utiliser leur position pour influencer le processus. À cet égard, Giddens (Giddens, 1979) et Sewell (Sewell, 1992) soulignent l'importance d'inclure dans toute conception de structure sociale les ressources matérielles et humaines ainsi que les asymétries de pouvoir car ces deux éléments déterminent le degré avec lequel se réalisent les intérêts des acteurs en présence. L'objectif de ce travail étant de bien cerner les principaux enjeux de régulation des essais cliniques, il nous paraît pertinent d'approcher la question sous l'angle de l'influence des mécanismes institutionnels sans perdre de vue les possibilités d'actions autonomes des agents. Cela nous permettra de mieux rendre compte des interactions entre acteurs et avec leur environnement institutionnel.

Nous utiliserons les notions exposées dans cette section pour analyser et comprendre le comportement des acteurs à l'égard du processus de régulation des essais cliniques au Mali.

### 5.3. Contexte : le Mali

Le Mali, avec 63,8% de sa population qui vit sous le seuil national de pauvreté, fait partie des pays les plus pauvres au monde (Programme des Nations Unies pour le développement, 2009). La situation sanitaire de la population reflète son profil socioéconomique. Malgré les progrès réalisés, les niveaux de morbidité et de mortalité du pays sont parmi les plus élevés au monde. À titre d'exemples, le taux de mortalité maternelle est estimé à 464 décès pour 100 000 naissances vivantes, la mortalité infantile à 96‰ et la mortalité infanto-juvénile à 191‰ (Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique du Ministère de l'Économie de l'Industrie et du Commerce, & Marco International Inc, 2007). En 2002, la scolarisation ne touchait que 65,8% des enfants (Gouvernement du Mali, 2002). Dans la population adulte âgée de 15-49 ans, la proportion d'analphabètes est de 83% chez les femmes et de 63% chez les hommes (Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), et al., 2007). Finalement, l'administration publique malienne n'est pas suffisamment outillée en raison notamment de la faiblesse notoire des ressources humaines (en termes d'effectifs, de compétences et de motivation), financières et matérielles dans le secteur sanitaire (Ministère de la santé du Mali, 2007).

Au Mali, il existe trois principaux centres de recherche expérimentale sur l'être humain dont les activités incluent la conduite d'essais cliniques et qui sont liés à des institutions de recherche étrangères. Le principal centre est le Malaria Research and Training Center (MRTC) & Département d'épidémiologie des affections parasitaires (DEAP) de la Faculté de médecine, de pharmacie et

d'odontostomatologie (FMPOS) de l'université de Bamako. L'équipe comporte au moins trois professeurs ou directeurs de recherche, six maîtres de recherche, 20 chargés de recherche et 20 attachés de recherche<sup>3</sup>. Le centre possède un ensemble de laboratoires de recherche de haute technologie à Bamako et dans plusieurs sites d'études à l'intérieur du pays.

Le deuxième centre de recherche est le Centre pour le Développement de Vaccins (CVD Mali). Il a été créé en 2001 dans le cadre d'un accord de coopération entre le Ministère de la santé et le Center for Vaccine Development de l'Université du Maryland aux États-Unis. Il dispose d'un laboratoire de pointe d'immunologie et de microbiologie, qui a été entièrement financé par le CVD-Maryland. Le troisième centre est le Centre de recherche et de formation sur le VIH/Sida et la tuberculose "SEREFO". Ce laboratoire est le fruit d'un partenariat entre la FMPOS et le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health* (NIH), des États Unis. Il dispose également d'une technologie de pointe et réunit toutes les commodités pour la recherche de qualité. Au moment de la cueillette des données de notre étude, ce centre n'avait pas encore démarré les essais cliniques.

La situation du Mali se résume ainsi : (i) une population avec une situation socioéconomique défavorable, peu scolarisée et dont le niveau de santé est précaire, dans une position défavorisée et d'extrême vulnérabilité; (ii) une administration

---

<sup>3</sup> Au sens de la loi 86-11/AN-RM déterminant les principes fondamentaux de la recherche scientifique et technologique au Mali, le directeur de recherche est un chercheur hautement qualifié apte à assurer la responsabilité de l'exécution des programmes de recherche. Le maître de recherche est un chercheur qualifié apte à guider, animer et coordonner une équipe de recherche. Le chargé de recherche est un chercheur confirmé dont l'aptitude est attestée par des travaux propres à contribuer au progrès scientifique et technologique. L'attaché de recherche est un chercheur débutant qui doit confirmer son aptitude à la recherche, grâce notamment à l'acquisition des connaissances, des méthodes et des techniques approfondies de recherche dans la spécialité qui lui est assignée.

publique qui manque de ressources nécessaires, y compris les moyens humains, pour exercer pleinement son rôle de régulateur; (iii) des centres de recherche disposant de moyens très importants, de personnel hautement qualifié<sup>4</sup> et de l'appui de partenaires extérieurs puissants. In fine, cela place ces derniers en position de forte influence potentielle sur l'ensemble du système.

## 5.4. Méthodologie

L'approche de recherche utilisée dans cette étude est qualitative. Le devis est une étude de cas, qui est le Mali. Elle repose sur des données d'entrevues et d'analyse documentaire. La collecte des données au Mali s'est faite par l'analyse de documents pertinents et des entrevues individuelles semi-dirigées avec les acteurs clés concernés par la régulation des essais cliniques. Nous avons cherché, par une analyse approfondie des mécanismes de régulation des essais cliniques au Mali, à en cerner les principaux enjeux.

Au total, 35 entrevues individuelles ont été menées avec des responsables du Ministère de la santé, de l'Inspection de la santé, de la Direction de la Pharmacie et du Médicament et des trois comités d'éthique, des investigateurs d'essais cliniques, des administrateurs et des praticiens hospitaliers et des représentants d'ONG. Une grille d'entrevue a été utilisée pour recueillir l'information auprès des acteurs identifiés (annexe 1). Elle portait sur l'implication des structures dans le processus, les moyens et capacités disponibles dans ces organismes, le rôle des différents acteurs et la performance d'ensemble du système de régulation des essais. Les entrevues ont

---

<sup>4</sup> Les chercheurs (médecins et pharmaciens) travaillant au sein des trois institutions de recherche ont bénéficié, pour la majorité d'entre eux, de formation de niveau PhD ou maîtrise dans des universités américaines ou européennes.

duré entre 14 et 62 minutes chacune et ont été enregistrées avec l'accord des participants. Pour compléter la collecte de données, nous avons rassemblé des documents officiels portant sur la réglementation des essais cliniques ainsi que des documents pertinents du système de santé et ceux décrivant les activités des services impliqués dans la réglementation pharmaceutique et dans la recherche utilisant des sujets humains. Il s'agissait de textes de lois, politiques, règlements, procès-verbaux et comptes rendus de réunions, rapports, directives et instructions.

Le contenu des entrevues et des documents consultés a été analysé en suivant l'approche de Miles et Huberman (condensation des données, leur présentation et la formulation et vérification des conclusions) (M. B. Miles & Huberman, 2003) et en utilisant, comme toile de fond, la théorie néo-institutionnelle décrite plus haut. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal et le comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie du Mali.

## **5.5. Résultats**

Nous avons établi que le champ de la régulation des essais cliniques au Mali comprend cinq principaux groupes d'acteurs : les comités d'éthique, les chercheurs (investigateurs d'essais cliniques), les pouvoirs publics (le Ministère de la santé, la Direction de la Pharmacie et du Médicament en tant qu'Autorité Nationale de Réglementation (ANR) et l'Inspection de la santé), les promoteurs et les sujets participant aux essais cliniques. Les promoteurs ne sont pas dans le pays mais ils interagissent continuellement avec les chercheurs, soit avant, pendant et après les essais et ceux-ci à leur tour ont une interaction avec les autorités nationales au nom

du promoteur et en leur propre nom. Les sujets participants occupent une place importante dans le contexte décrit précédemment même si nos observations de recherche mettront en évidence qu'ils n'ont pas d'influence sur le déroulement des processus.

### 5.5.1. Aspects réglementaires

Les aspects réglementaires constituent un des trois piliers de la théorie néo-institutionnelle énumérés plus haut.

Avant la promulgation de la loi 2009/63/4L en décembre 2009, le Ministère de la Santé du Mali, et plus largement l'État, n'a pas particulièrement légiféré en matière de recherche clinique (Tableau 2). Cependant, dans le domaine pharmaceutique, deux établissements publics sont en charge des questions réglementaires : la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) et l'Inspection de la Santé. La DPM représente l'autorité nationale de réglementation car elle est en charge de la réglementation pharmaceutique, de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), de l'importation et de l'utilisation des médicaments et des autres produits pharmaceutiques, lesquelles sont directement liées aux essais cliniques (Ordonnance 00-039/P-RM, Décret 04-557/P-RM, Arrêté 91-2776/MEF-MAEE-MSPASPF). Au demeurant, même si la DPM est responsable de l'AMM, elle n'a pas d'emprise sur la pratique médicale car son mandat ne lui accorde pas cette prérogative.

**Tableau 2 : Principaux textes législatifs régissant la recherche biomédicale au Mali**

Type	Année	Source	Libellé
Loi	2009	Assemblée nationale	Loi 2009/63/4L du 15 décembre 2009, régissant la recherche biomédicale sur l'être humain au Mali.



	2009	Présidence de la République	Loi 09-017 du 26 juin 2009 relative au prélèvement et à la greffe d'organes, de tissus et cellules humains
	2006	Présidence de la République	Loi 06-028 du 29 juin 2006 fixant les règles relatives à la prévention, à la prise en charge et au contrôle du VIH/Sida
	1986	Présidence de la République	Loi 86-11/AN-RM du 8 mars 1986, déterminant les principes fondamentaux de la recherche scientifique et technologique
Ordonnance	2000	Ministère de la santé	Ordonnance 00-039/P-RM du 20 septembre 2000 portant création de la Direction de la pharmacie et du médicament
Décret	2006	Ministère de la santé	Décret n° 06-301/P-RM du 21 juillet 2006, fixant l'organisation et les modalités de fonctionnement de l'Institut national de recherche en santé publique
	2004	Ministère de la santé	Décret 04-557/P-RM du 01 décembre 2004 instituant l'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et vétérinaire
	2002	Ministère de la santé	Décret 02-200/P-RM du 22 avril 2002, portant création du comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie
Arrêté	1991	Ministère de la santé	Arrêté interministériel 91-2776/MEF-MAEE-MSPASPF du 25 juillet 1991, fixant les conditions d'importation des produits pharmaceutiques et vétérinaires

En ce qui concerne l'Inspection de la Santé, elle a pour mission de contrôler l'application des lois et règlements dans l'exercice des professions sanitaires. Elle comprend un département de pharmacie et médicaments en charge du contrôle des établissements de fabrication, d'importation et de vente de produits pharmaceutiques (Ordonnance 00-058/P-RM du 28 septembre 2000, Loi 01-008 du 28 mai 2001, Décret 01-074/P-RM du 1<sup>er</sup> février 2001). Le service a chroniquement souffert d'un manque de ressources (matérielles, financières et humaines) nécessaires à la mise en œuvre de ses activités traditionnelles de contrôle, qui n'incluent pas encore les essais cliniques. De façon générale, en dehors de la création d'établissements de contrôle, le ministère de la santé semble peu exercer les tâches de contrôle de la pratique médicale.

À l'exception des lois 2009/63/4L et 86-11/AN-RM, les textes législatifs énumérés au tableau 2 ne réglementent pas directement la recherche ou les essais cliniques. Il n'existe pas non plus de directives nationales relatives aux essais menés au Mali. Les comités d'éthique réfèrent dans ce domaine aux lignes directrices internationales applicables à la recherche utilisant des sujets humains. Or, les textes internationaux sont relativement vagues quant aux exigences demandées et laissent le soin à la réglementation et aux directives nationales d'établir des exigences plus complètes, qui doivent déterminer les institutions compétentes en charge des autorisations nécessaires, du contrôle et de la surveillance. Par exemple, en dehors des approbations éthiques à la charge des comités d'éthique, les textes ne mentionnent pas à quelle structure est dévolu le mandat de délivrance de l'autorisation de conduire un essai clinique, la suspension ou l'arrêt d'un essai, la réception des notifications d'effets indésirables graves ou imprévus soupçonnés d'être associés aux médicaments expérimentaux, ni même à quelle institution les chercheurs doivent soumettre leur demande d'obtention des différentes approbations.

Aucune indication n'est donnée, y compris dans la nouvelle loi 2009/63/4L, sur le rôle exact de l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR). Seul l'article 17 de ladite loi réfère à l'ANR, en stipulant qu'elle doit, conjointement avec les inspecteurs de la santé et les membres du comité d'éthique agréé, veiller au respect des dispositions de la loi et des textes réglementaires pris pour son application. Hormis cette mission générale, le rôle de l'ANR n'est pas précisé. En dehors de cet article de loi et des missions générales de la DPM et de l'Inspection de la Santé sur l'usage des médicaments et l'exercice de la profession, les rôles de ces deux

structures dans le contrôle des essais cliniques ne sont pas définis dans la réglementation.

De surcroît, en réponse à la demande des chercheurs maliens, la DPM accorde les approbations nécessaires quasiment dans le seul but de permettre à ces derniers de poursuivre normalement leurs activités de recherche et de répondre à des exigences du pays d'origine. Une personne interrogée réfère à cette question, particulièrement en ce qui concerne les préoccupations éthiques :

*« Concernant l'éthique dans les pays en développement, on a comme l'impression que c'est le Nord qui les occupe à s'engager dans l'éthique... et c'est le Nord qui finance également nos projets ici. Il leur dit pour qu'il finance les projets de recherche il faut que les pays du Sud aient un comité d'éthique. Mais en réalité les autorités ne sont pas encore au fait de l'éthique, elles ne comprennent pas ce qu'est l'éthique »* (participant 4, membre de comité d'éthique).

Ce sont donc des pressions cognitives qui amènent les autorités réglementaires à adopter des pratiques non pas par souci d'efficacité mais plutôt pour se conformer à des pressions de l'environnement international (DiMaggio & Powell, 1983). La conséquence est qu'à ce jour, les essais cliniques menés au Mali ne sont ni surveillés, ni inspectés par aucune autorité réglementaire nationale; l'exception est une inspection conjointe effectuée en 2007 dans le cadre d'une formation en techniques d'inspection des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) organisée par l'OMS<sup>5</sup>.

De la même manière, après délivrance des approbations, les autorités sanitaires ne sont plus informées de la suite des essais cliniques. Certains chercheurs

---

<sup>5</sup> L'activité a regroupé en janvier 2007 à Bamako des représentants d'autorités réglementaires du Burkina Faso, de l'Éthiopie, de la Gambie, du Ghana et du Mali. Il s'agissait d'une inspection conjointe d'un site d'essai de candidat vaccin antiméningococcique conjugué A, facilitée par l'OMS dans un but de renforcement de capacités.

ont fait croire que les essais qu'ils conduisent sont souvent contrôlés par des inspecteurs de la FDA dans la mesure où ces essais sont initiés par le NIH.

*« En ce qui nous concerne ce sont des inspecteurs de la FDA qui vont venir nous inspecter pour essayer de clarifier et situer les fautes s'il y a un effet secondaire grave... Donc ça veut dire qu'au niveau international nous faisons des essais qui sont compliants avec la FDA... »* (participant 30, investigateur d'essai clinique).

La majorité des acteurs interrogés ont exprimé un souhait pour plus de réglementation. De même, les participants issus des milieux de recherche ont largement manifesté le besoin de développer les exigences réglementaires sous lesquelles ils exercent leurs activités de recherche.

*« En ce qui concerne les aspects réglementaires, ça manque de systématisation, peut-être qu'il faudrait des textes pour sous-tendre ça, qui clarifient les responsabilités... En tant qu'investigateur je ne me sens pas, par exemple, tenu de respecter ou de me soumettre à une injonction du directeur de la DPM. Il me donne l'autorisation d'importer les produits mais ce que je fais avec les produits il n'intervient plus du tout dans ça. Je ne pense pas qu'il ait un moyen de vérifier ce que je fais avec ça et il n'a pas non plus un moyen d'agir sur la façon dont j'utilise cela. Donc rendre cela beaucoup plus systématique, clarifier les rôles, donner les garde-fous, les limites nécessaires. Ce ne serait pas mal »* (participant 9, investigateur d'essai clinique).

### **5.5.2. Aspects éthiques**

Au Mali, il existe trois comités d'éthique (CE) : le comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie (CNESS), le CE de la Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie (CE/FMPOS) et le CE de l'Institut national de recherche en santé publique (CE/INRSP). Le CE/FMPOS est le premier CE, créé en 1994 grâce à la collaboration du NIH, faisant suite à l'ouverture de la recherche nationale à des partenaires extérieurs. Le CE/FMPOS est composé de 12 membres choisis par l'administration facultaire, mais sans représentants de la société civile;

cette représentation est pourtant une exigence fondamentale prévue dans les différents codes d'éthique de la recherche, y compris la déclaration d'Helsinki (World Medical Association General Assembly, 2008).

La création du CE/FMPOS a été suivie en 2000 par celle du CE/INRSP. Celui-ci est composé de 10 membres incluant des chercheurs et des représentants de deux confessions religieuses (musulmane et chrétienne). Enfin, le CNESS a été créé en 2002 comme un organe consultatif auprès du ministre de la santé. Il a pour mission de donner des avis sur des problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans le domaine de la médecine, de la pharmacie, de la biologie, de la santé et des autres sciences de la vie et de faire des recommandations sur ces sujets. La composition de ce comité n'est malheureusement pas claire. En effet, le décret 02-200/P-RM du 22 avril 2002 mentionne 29 membres mais 44 personnes sont énumérées, tandis que l'arrêté 03-1618/MS-SG du 29 Juillet 2003 liste nominativement 37 membres. Par conséquent, malgré le manque de clarté du décret, le nombre de membres est réellement fixé à 37, dont 7 personnes provenant du milieu de la recherche.

Comme cela apparaît au tableau 2, les décrets 06-301/P-RM et 02-200/P-RM traitent de la création de deux CE. Le décret 06-301/P-RM inclut dans l'organisation de l'INRSP la création d'un CE, chargé de donner des avis sur les projets de recherche en tenant compte du contexte socioculturel (article 23). Quant au CNESS, créé par le décret 02-200/P-RM, rien dans le texte n'indique qu'il est chargé de l'évaluation éthique des projets de recherche. La création du CE/FMPOS repose sur une note du Directeur de la Faculté, laquelle ne permet pas de savoir la nature du texte. Le document est intitulé « *Texte portant création, organisation et*

*fonctionnement d'un comité d'éthique à l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali* ». Le terme « texte » n'existe pas dans la législation malienne, en tant que catégorie de texte faisant force de loi. En bref, ces manquements qui se dégagent de l'analyse des textes de création traduisent la réalité de pressions réglementaires qui influencent la responsabilité et l'action des CE.

En ce qui concerne les inspections de sites d'essais cliniques, seul le CE/FMPOS déclare en avoir réalisées. Cependant, il n'a pas été possible d'obtenir de rapport d'inspection. En outre, le CE/FMPOS ne rend pas compte aux autorités réglementaires nationales, incluant la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) et l'Inspection de la Santé ; en effet, ses activités ne sont pas supervisées par les pouvoirs publics. De ce fait, il est difficile de préserver la confiance du public à l'égard du processus d'évaluation éthique (World Health Organization, 1995b). Par ailleurs, les membres des CE ont largement évoqué l'insuffisance de compétences spécifiques leur permettant d'effectuer un contrôle approprié des sites d'essais cliniques. C'est également l'idée que se font généralement les chercheurs sur eux :

*« Par rapport aux comités d'éthique je pense que leur problème c'est de manquer de procédures et de formation. Malheureusement la plupart des formations qui existent se font souvent en anglais »* (participant 9, investigateur d'essai clinique).

Bien plus que le manque de formation et d'expérience spécifiques des membres des CE pour l'évaluation des essais cliniques, c'est surtout les chercheurs qui ont pu exercer des pressions normatives sur le processus et façonner auprès de leurs principaux interlocuteurs des standards d'action. Plus précisément, le CE/FMPOS a été conduit à se faire former par le biais des centres de recherche seuls ou en collaboration avec leurs partenaires extérieurs.

*« ...Voilà, ça c'est un peu le problème par rapport à la gestion du comité d'éthique, sinon c'est des gens qui sont quand même bien, ils commencent à être responsables par rapport à leur point de vue... et puis ils bénéficient aussi de beaucoup de formation parce que chaque fois avec notre institution et le NIH ils suivent des formations pour se mettre effectivement à niveau » (participant 5, investigateur d'essai clinique).*

L'organisation de formations aux membres du CE/FMPOS est donc assurée par les centres de recherche. Or, elles permettent de promouvoir l'instauration de normes définissant les comportements appropriés en matière d'essai clinique. Ce qui n'est probablement pas sans effet sur la propagation de pratiques de régulation jugées comme légitimes. Concrètement, par exemple, des membres de CE ont fait valoir qu'au cours de ces formations en éthique de la recherche, un accent particulier est mis sur la confidentialité des protocoles en raison notamment de la propriété intellectuelle des chercheurs et du promoteur. Le focus sur le droit à la confidentialité a semblé laisser les CE à l'état d'objet de domination des chercheurs. Cela a créé une forte réticence à rendre l'information accessible à de tierces personnes<sup>6</sup>, y compris aux autorités sanitaires. Par exemple, le CE/FMPOS fait valoir le motif de confidentialité pour refuser l'accès aux données administratives de type renseignements consignés dans un registre public d'essais cliniques. Il nous revient de constater qu'il y a un véritable « mythe de la confidentialité » qui affecte le processus de revue. Le positionnement du CE/FMPOS s'explique par ce mythe auquel il faut se conformer par delà toute préoccupation de protection des droits et de l'intérêt des sujets de recherche humains.

---

<sup>6</sup> L'information disponible auprès du CE/FMPOS, qui examine la très grande majorité des essais cliniques au Mali, n'est accessible qu'aux chercheurs concernés et au comité lui-même. Ce n'est pas le cas avec les deux autres CE. Ceux-ci donnent également un droit d'accès à l'information aux autorités sanitaires nationales s'il y a lieu.

Selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), la notion de confidentialité concerne, d'une part, l'information appartenant exclusivement au promoteur (les données du protocole et de la brochure de l'investigateur pour préserver la propriété intellectuelle des promoteurs) et, d'autre part, la confidentialité de l'identité des sujets (les données personnelles collectées chez les sujets participants) (International Conference on Harmonization, 1997b). Cette deuxième finalité est absente de l'interprétation qu'en font les acteurs du champ des essais cliniques au Mali. À travers l'exemple cité plus haut, on peut avancer que les chercheurs ont réussi à bien ancrer la notion de confidentialité dans la recherche clinique et à orienter sa compréhension de manière unidimensionnelle. Cela a mené à un empêchement factuel de certaines tâches de contrôle indépendant par des tiers.

Il faut trouver le juste milieu entre la confidentialité commerciale, la protection de la santé publique et la sécurité. Or, l'interprétation restrictive ou tendancieuse a pour conséquence, auprès des CE, de mettre en avant non pas la protection de l'intérêt des sujets de recherche mais celle du promoteur dont la découverte doit être protégée à tout prix<sup>7</sup>. Alors se posera la question de savoir si les CE opèrent en conformité avec leurs propres normes, c'est-à-dire en fonction des valeurs sur lesquelles ils ont été créés pour atteindre leurs objectifs. Selon les BPC, les droits, l'innocuité et le bien-être des sujets ont préséance et doivent l'emporter sur les intérêts de la science et de la société (International Conference on Harmonization, 1997b).

---

<sup>7</sup> Dans l'avant projet de la loi 2009/63/4L, on avait de la même manière introduit le devoir de confidentialité commerciale par les autorités sanitaires sans faire mention de la confidentialité des données des sujets humains. Nous avons eu l'opportunité de réviser ce texte et avons suggéré l'ajout d'une obligation pour les chercheurs et promoteurs de préserver la confidentialité des données personnelles des participants.



Finalement, il résulte de ces pressions normatives, ressenties par les CE comme une persuasion, une difficulté de régulation des essais cliniques. En bref, dans le cadre de la régulation des essais cliniques au Mali, une bonne partie des règles du jeu est sous influence des chercheurs pour servir leurs propres intérêts. Dans les champs émergents, le développement d'une nouvelle activité implique que des entrepreneurs institutionnels fixent des règles et assurent la légitimité de cette activité vis-à-vis des principales parties prenantes (Leca, 2006). La création du CE/FMPOS sur l'initiative de partenaires étrangers impliqués dans la recherche biomédicale, le recours presque exclusif à ce comité pour l'obtention de l'approbation éthique, la conception des croyances et des pratiques via des activités de formation ou la diffusion de certaines idées sont autant de situations qui illustrent la centralité de ces agents dans l'environnement des essais cliniques au Mali. On peut rapporter à ce sujet le témoignage d'un membre du CE/FMPOS, qui affirme :

*« On est à la merci des chercheurs. Quoi qu'on dise il y a l'aspect alimentaire, ils cherchent les protocoles par tous les moyens parce qu'ils ont des 4x4, ils ont 2 à 3 millions par protocole, et c'est ça le problème »* (Participant 26, membre de CE).

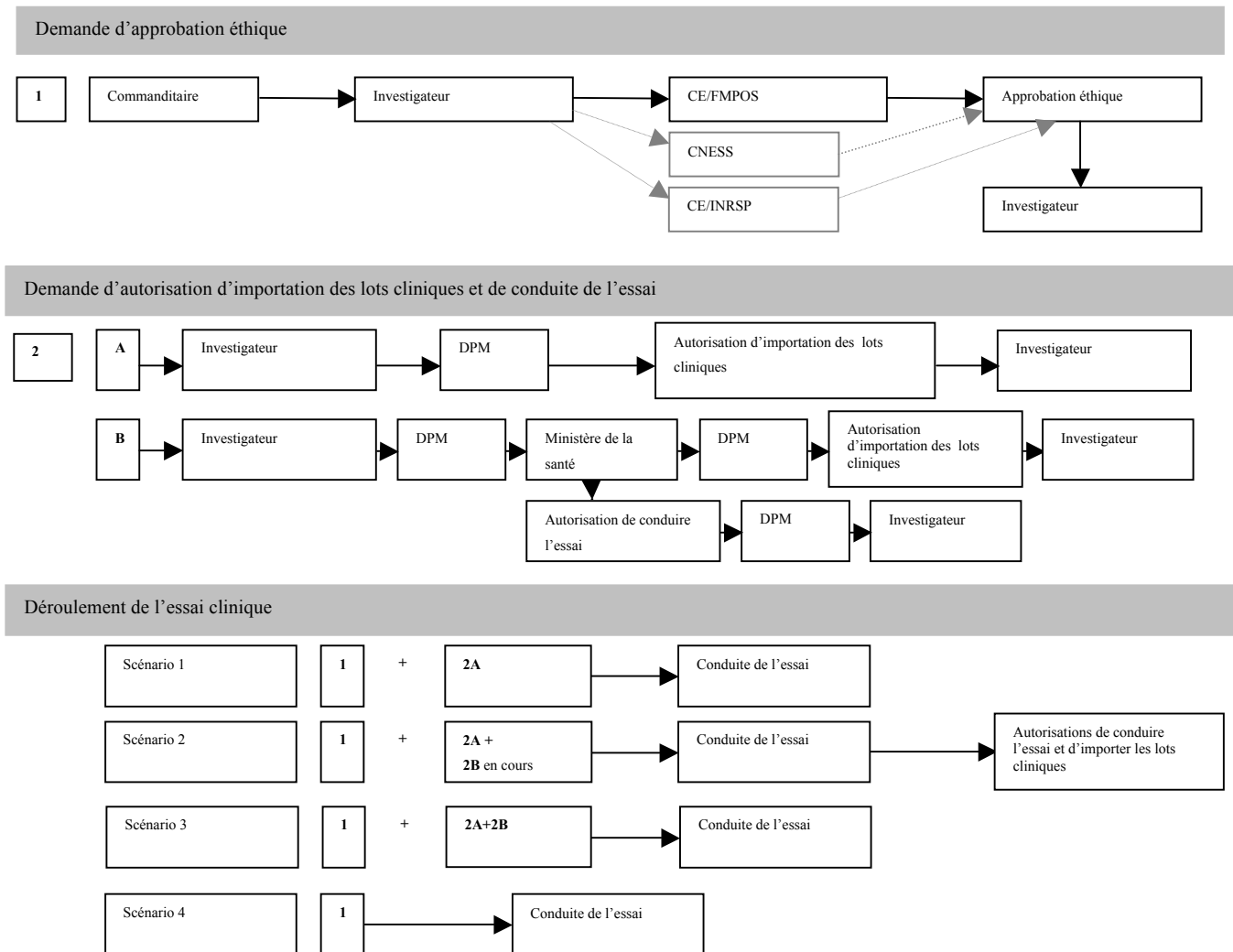
Ce témoignage trouve écho dans les propos tenus par un investigateur, en parlant de leur relation avec les autorités nationales de réglementation :

*« Quand vous voulez que quelqu'un travaille et vous ne lui donnez pas les moyens qu'il faut... Si les investigateurs sont mieux payés que celui qui est chargé de la régulation, ils sont mieux équipés, mieux dotés, mieux formés. Comment tu peux régler quelque chose que tu ne maîtrises même pas, tu ne connais même pas la régulation, les règles, tu n'as aucun document sur ça, tu n'as participé à aucune formation, tu n'es jamais allé visiter des équipes de recherche etc. Comment tu peux venir contrôler? Tu viens t'asseoir et tu seras complexé devant ces gens. Donc c'est ça »* (participant 12, investigateur d'essai clinique).

Ainsi, on peut avancer que dans le milieu de la recherche clinique au Mali ce sont les chercheurs, grâce au pouvoir émanant de leur partenariat avec des promoteurs étrangers, qui occupent le rôle central, agissent sur l'atmosphère des lieux (CE et ANR) et gardent ainsi la main haute sur la nature des décisions.

### **5.5.3. Circuits d'approbation des essais cliniques**

Le circuit d'approbation des essais cliniques au Mali se présente sous différentes variantes, illustrées dans la figure 2. Celle-ci schématise le processus d'approbation et les circuits de réglementation des essais cliniques. De la disponibilité d'un protocole de recherche à l'enrôlement des participants, quatre scénarios d'approbation sont utilisés par les chercheurs. Le tableau 3 présente les mêmes scénarios et en fournit quelques caractéristiques.



CE/FMPOS : Comité d'Éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

CNESS : Comité National d'Éthique pour la Santé et les Sciences de la vie.

CE/INRSP : Comité d'Éthique de l'Institut National de Recherche en Santé Publique.

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament.

**Figure 2 : Circuit d'approbation et de déroulement des essais cliniques au Mali.**

**Tableau 3 : Types et caractéristiques des scénarios d’approbation des essais cliniques au Mali.**

Mécanisme ou circuit de la demande	Description	Période d’application	Caractéristiques	Classement*
Scénario 1	Démarrage de l’essai dès l’obtention de l’approbation éthique	Avant 2005	Application marginale, en abandon progressif	+
Scénario 2	Démarrage de l’essai après l’approbation éthique et obtention de l’autorisation d’importation des médicaments expérimentaux	Depuis 2005 et continue encore	Pratiquée couramment	++
Scénario 3	Démarrage de l’essai après l’approbation éthique, obtention de l’autorisation d’importation des médicaments expérimentaux et soumission de la demande d’approbation réglementaire	Depuis 2006 et continue encore	La plus pratiquée	+++
Scénario 4	Démarrage de l’essai après l’approbation éthique, approbation réglementaire de conduite de l’essai et obtention de l’autorisation d’importation des médicaments expérimentaux	Commencé en 2006, mais formalisé depuis 2008	La plus appropriée, mais application marginale	++++
*Le nombre de signes positifs indique le degré d’adéquation du mécanisme en rapport avec les différentes approbations nécessaires.				

Pour comprendre le fonctionnement de la régulation, il convient d’analyser les différents circuits d’approbation illustrés à la figure 2. Celle-ci montre que la structure réglementaire des essais cliniques au Mali est irrégulière. La coexistence de trois comités d’éthique (CE) à l’échelle locale et l’absence de relations entre eux ont produit une incohérence et une incertitude sur leurs rôles et responsabilités respectifs. Globalement, quatre scénarios d’approbation des essais cliniques coexistent. En outre, la majorité des essais menés au Mali est conduite par les chercheurs du Malaria Research and Training Center (MRTC) & Département d’épidémiologie des affections parasitaires (DEAP), affilié à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odontostomatologie (FMPOS). Pour l’approbation éthique des protocoles, ces

chercheurs réfèrent exclusivement au CE/FMPOS. Or, le recours alternatif à ce comité plutôt qu'aux deux autres CE est dans l'intérêt des chercheurs et leur offre une capacité d'agence significative. Cela résulte particulièrement des stratégies mises en œuvre par les chercheurs pour agir vis-à-vis de cet environnement institutionnel immédiat. Cet aspect a été illustré plus haut par l'analyse des rapports entre les chercheurs et les autres acteurs du champ de la régulation.

Par ailleurs, il n'existe pas de moyen permettant aux autorités sanitaires de savoir si les essais en cours d'évaluation ou ceux rejetés ne sont pas effectivement menés. Les projets sont rapidement évalués par les CE à la satisfaction des chercheurs, mais ces derniers se plaignent des délais de traitement exagérément longs de leur demande par l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR) et le Ministère de la santé.

*« L'autre défaillance, c'est que présentement, pour les gens qui sont sensés conduire les essais cliniques, si on doit attendre que l'on ait l'approbation du ministère de la santé, c'est-à-dire l'autorité qui doit vous donner l'autorisation de conduire l'essai clinique cet essai clinique ne sera jamais conduit »* (participant 5, investigateur d'essai clinique).

Il en résulte que de nombreux essais sont commencés ou complétés avant même que les approbations réglementaires ne soient obtenues ou même jamais délivrées.

Cependant, au-delà de la diversité des circuits, il faut voir une certaine évolution de la régulation dans le temps. C'est ce que reflètent les données synthétisées dans le tableau 3. Le scénario 4 en est le modèle le plus achevé puisqu'il implique que l'essai n'a lieu que lorsqu'il est approuvé par toutes les autorités sanitaires adéquates. Ce tableau montre que malgré les limites du cadre de régulation

des essais cliniques, celui-ci a connu une évolution significative. Il indique que depuis 2005 le mécanisme de régulation, même loin d'être optimal, s'améliore continuellement.

Avant la fin de 2005, la régulation des essais cliniques au Mali était au mieux perçue et réduite à la fonction de revue éthique (scénario 1 du tableau 3). Le cadre réglementaire était muet sur les essais cliniques, y compris sur les rôles et les responsabilités des différents intervenants. L'ANR ne semblait pas être consciente de sa responsabilité dans le processus d'approbation et de surveillance. Les promoteurs et les investigateurs manquaient d'interlocuteurs clairement désignés par la législation nationale. En effet, selon la législation en vigueur au Mali, aucun organisme spécifique au sein du Ministère de la santé ne possède un mandat clair pour la réglementation et la surveillance des essais cliniques. Le cadre réglementaire ne précise pas les responsabilités des pouvoirs publics relativement aux essais cliniques et donc les lignes d'autorité demeurent floues; aucune autorité n'a le pouvoir légal de réglementation pour approuver, suspendre, modifier ou arrêter un essai clinique. Puisque les lignes d'autorité dans la poursuite des essais cliniques sont multiples, chaque partie estime qu'elle ne dispose pas de tous les leviers nécessaires pour relever le défi de régulation.

#### **5.5.4. Financement des activités de régulation**

Au Mali, le secteur public n'investit pas dans la recherche clinique. Les budgets publics établis annuellement n'affichent aucune ligne de crédit destinée à la recherche clinique ou au profit de la régulation par les services publics de contrôle.

On sait par ailleurs que la majorité des essais menés au Mali sont financés par des organismes étrangers et conduits par le Malaria Research and Training Center (MRTC), le Département d'épidémiologie des affections parasitaires (DEAP) et le Centre pour le Développement de Vaccins (CVD).

En ce qui concerne les autorités sanitaires, le financement du contrôle des essais cliniques est marginal, probablement à cause de l'inexistence de politiques et de la faible priorité que lui accordent les décideurs. Les niveaux de financement nécessaires ou appropriés n'ont pas été établis ni au niveau des CE, ni au niveau de l'ANR ou au ministère de la santé. Aucun frais administratif n'est imposé aux demandeurs d'autorisation d'importation de médicaments expérimentaux ou de l'approbation éthique, au contraire de ce qui se fait de façon standard dans les pays industrialisés. Toutefois, la revue éthique des protocoles de recherche est conditionnée au versement d'une indemnité perçue par les membres des CE.

Le manque de financement des CE s'est révélé être une menace réelle à l'indépendance dans leur prise de décisions :

*« Comme reproche à faire au niveau des comités d'éthique, je pense qu'ils ne sont pas tout à fait indépendants. Pourquoi? Parce que ce qui manque c'est un peu l'autonomie, l'autonomie financière... c'est rare qu'un comité refuse un protocole de recherche proposé par un investigateur principal qui leur paye les per diem, c'est un peu difficile » (participant 5, investigateur d'essai clinique).*

Cela provient principalement du fait que les CE ne correspondent, en effet, à aucun statut juridique leur permettant de disposer ou de revendiquer des ressources publiques pour conduire leurs activités. Ils n'ont pas de personnalité juridique, pas d'existence propre; ils n'existent que par leur subordination à des institutions de recherche à l'exception du CNESS qui est rattaché au Ministère de la santé. Un

corollaire de ce type de tutelle est la situation de dépendance financière vis-à-vis des chercheurs. Par exemple, les responsables du CNESS, institution publique de surcroît, insistent sur le fait qu'ils ne savent pas ce qu'ils sont :

*« La principale faiblesse du comité national d'éthique c'est l'absence de statut, on n'a pas de statut juridique. On ne sait pas ce qu'on est... quand on a créé le CE on n'a rien dit sur ça et du fait de l'absence de statut juridique c'est que nous n'avons pas de financement, donc problème financier, et actuellement nous fonctionnons sur un crédit d'appui du ministère de la santé »* (participant 4, membre de comité d'éthique).

En effet, au Mali la loi 94-009 portant sur les principes fondamentaux de la création, de l'organisation, de la gestion et du contrôle des services publics, définit tous les types de services publics. Ceux-ci relèvent de l'une des catégories suivantes : services de l'administration centrale, services régionaux et subrégionaux, services rattachés, services extérieurs, services personnalisés et services des collectivités centralisées. Les financements sont accordés aux structures en référence aux textes de création de celles-ci eu égard à cette catégorisation. Puisque les CE, y compris le CNESS, ne rentrent dans aucune de ces catégories, il est difficile qu'ils obtiennent un financement public nécessaire pour la bonne conduite de leurs activités. Concernant le CNESS, au mieux il bénéficie d'un appui budgétaire du Ministère de la santé au gré de celui-ci. Les deux autres CE sont au régime d'une subvention de leur structure d'attache dont l'octroi reste toujours à justifier et à renégocier.

Il ressort de l'analyse que, d'une part, la source de financement des essais cliniques au Mali provient de fonds étrangers, et que, d'autre part, le circuit de réglementation ne dispose pas d'un financement adéquat permettant de surveiller le déroulement des essais afin de garantir l'indépendance et l'intégrité de la recherche clinique nationale. Les CE dépendent entièrement des projets de recherche. Cette



dépendance financière pose un réel problème de fonctionnement et d'autonomie dans la prise de décision d'approbation des protocoles. Par exemple, le CE/FMPOS n'a pas de secrétariat propre lui permettant d'organiser la réception, le traitement et l'archivage des demandes. Il en résulte de sérieuses lacunes d'organisation affectant de manière inquiétante son indépendance vis-à-vis des chercheurs. Par exemple, selon de nombreux chercheurs interrogés, les lettres d'évaluation et d'approbation éthique du CE/FMPOS sont quelques fois initiées par les chercheurs eux-mêmes qui les soumettent ensuite au comité pour signature.

*« Le comité d'éthique...mais je sais quand même que si tu envoies un document pour soumettre aux gens, personne ne répond, toi-même tu peux faire la réponse, ils te signent, est-ce que tu comprends? Donc ça veut dire que, vraiment moi ça me dérange parce que le jour où il y aura un contrôle extérieur ça risque d'être un peu chaud » (participant 14, investigateur d'essai clinique).*

Le CE/FMPOS n'est pas, en tant qu'institution d'évaluation et d'approbation éthique des essais cliniques, réellement autonome. Il dépend en effet dans une large mesure des chercheurs, qui influencent ses activités. Par ailleurs, certains membres de ce comité ainsi que d'autres chercheurs interviennent comme membres consultatifs à l'occasion, pour le CNESS.

Aucun des trois CE n'a un pouvoir réel de décision autonome ou de régulation des essais cliniques; ils n'ont pas d'autorité propre. Ils ont comme compétence de réunir des membres, de discuter des protocoles, de faire des propositions, mais ils n'ont pas la possibilité de dire aux chercheurs comment il faut faire. Au moment où l'efficacité de la surveillance s'avère critique pour assurer la qualité de la recherche clinique et la protection des sujets de recherche, l'absence de fonds publics risque de compromettre la mise en œuvre d'un quelconque mécanisme de surveillance des

essais cliniques au Mali. Au demeurant, c'est au niveau des pressions réglementaires qui font obstacle au financement, plutôt qu'une pénurie absolue de ressources publiques, qu'il faut trouver une explication de ces contraintes financières.

## **5.6. Discussion et Conclusion**

L'objectif de la présente étude était de comprendre le fonctionnement de la régulation des essais cliniques au Mali et d'en dégager les principaux enjeux. Nous avons identifié trois catégories d'enjeux : éthiques, réglementaires et financiers. Une grande part de l'analyse précédente des enjeux rend compte de l'importance du pouvoir eu égard au processus de régulation des essais cliniques. En effet, il y a d'une part, un pays en développement disposant de peu de moyens et d'un appareil d'État relativement faible, et d'autre part, des groupes de recherche somme toute bien dotés et ayant des liens puissants avec l'étranger. Les forces sont inégales et les actions des principaux acteurs sont caractérisées par le jeu de ce rapport de forces. Dès lors, l'étude des enjeux ne peut être détachée de l'analyse du pouvoir. À cet égard, il convient de pousser la réflexion plus loin et de répondre aux interrogations suivantes : Pourquoi les groupes de recherche qui ont une capacité d'agence ont un tel pouvoir? Qu'est-ce qui leur confère ce pouvoir? Ou encore pourquoi les autorités nationales « investies » du pouvoir de réglementation manquent d'un pouvoir effectif de régulation des essais cliniques?

L'analyse des données empiriques nous amène à dégager trois éléments de stratégie utilisés par les acteurs du milieu de la recherche pour influencer les processus réglementaires : la légitimation, l'exercice d'une influence grâce à la maîtrise des connaissances et de l'information et enfin l'exploration de failles. Nous

discutons des mécanismes utilisés par les acteurs, notamment en rapport avec ces trois points saillants.

### **Autorité officielle des pouvoirs publics versus légitimation d'acteurs dominants**

Les recherches en théorie des organisations reconnaissent que la source première du pouvoir est l'autorité officielle (Morgan, 1999, p. 167). Aussi, la question de la légitimité a été beaucoup discutée dans les travaux sur la théorie institutionnelle. Il est généralement admis que les pouvoirs publics tirent en grande partie leur pouvoir de la loi. On observe dans cette étude, qu'en l'absence de cette loi, en particulier du pouvoir formel de réglementation des essais cliniques, les autorités sanitaires du Mali peinent à s'approprier la régulation des essais. Face à l'absence d'autorité officielle, il y a une propension pour d'autres acteurs à devenir les agents prédominants dans l'environnement de régulation. C'est la tendance que l'on voit apparaître au profit des chercheurs, avec par exemple la création de CE à leur initiative, la dispense de formation aux autres acteurs, le fonctionnement des structures de contrôle sous leur influence relative, ou la formulation d'une loi sur la recherche biomédicale empreinte de leur conception.

Les chercheurs semblent tirer leur droit d'intervenir dans le champ de la régulation d'une autorité charismatique acquise auprès des autres acteurs. Ceci résulterait tant de pressions cognitives que normatives subies par les autorités de régulation. Un exemple cité dans les résultats est le fait, pour des chercheurs, de faire croire que leurs essais sont contrôlés par la FDA. Pourtant, avec un taux d'inspection d'investigateurs cliniques étrangers qui a atteint 44% en 2006, la FDA envisage d'autres modèles de surveillance de la conformité réglementaire des essais à

l'étranger, notamment de s'appuyer davantage sur les organismes nationaux de réglementation (Mathieu & Milne, 2008). Il s'agit là d'un exemple de types de croyances véhiculées dans l'environnement des essais cliniques au Mali afin d'exercer des pressions cognitives sur les autres acteurs du champ de régulation et de les rassurer sur la conformité aux normes élevées de qualité, de sécurité et de protection des sujets.

L'autorité charismatique acquise par les chercheurs est illustrée par une étude sur l'utilisation des résultats de recherche par les responsables de politiques de santé (Albert, Fretheim, & Maiga, 2007). Les auteurs y montrent qu'au Mali une confiance aveugle est accordée aux chercheurs par les décideurs en santé. La place qu'occupent les chercheurs leur confère souvent une certaine aura et une autorité qui ne peut pas être remise en cause. Il en résulte une certaine forme de pouvoir légitimé que respectent et reconnaissent les autres acteurs avec qui ils sont en interaction. Finalement, ce contexte national du Mali offre la possibilité d'une stratégie de légitimation du pouvoir exercé par les chercheurs vis-à-vis de leurs interlocuteurs dans le champ de régulation des essais cliniques. En définitive, contrairement aux autorités sanitaires qui butent à des imprécisions sur leur responsabilité réglementaire et donc dépourvus d'autorité officielle, le pouvoir tacite conféré aux chercheurs maliens semble leur offrir un pouvoir supplémentaire.

### **Exercice d'influence via la maîtrise des connaissances et de l'information**

L'analyse montre que les chercheurs jouent un rôle prépondérant dans la régulation des essais cliniques. Ils exercent un pouvoir déterminant non seulement parce qu'ils ont la main haute sur les connaissances et l'information sur les essais

cliniques, mais aussi parce qu'ils influencent les décisions réglementaires des autorités nationales. En détenant le savoir nécessaire à la réglementation des essais cliniques, ils peuvent influencer la conception du système de réglementation auquel ils sont partie prenante, voire même être sollicités comme les uniques experts à l'échelle nationale. La consultation des chercheurs à titre d'experts au Mali peut servir à augmenter leur pouvoir dans la mesure où cela leur offre l'opportunité de déterminer ce qui est considéré comme important dans la régulation des essais cliniques. En effet, la capacité des groupes de recherche à prendre en mains la formation des agents les plus importants du champ de régulation, non seulement les comités d'éthique mais des membres de l'Autorité Nationale de Réglementation, leur a permis d'imposer un rythme commun dans la régulation des essais cliniques. Ce mécanisme a permis de diffuser des standards de connaissances et d'actions via le développement de structures cognitives partagées par les membres des CE. L'invocation quasi permanente du concept de confidentialité illustre bien ce type de mécanisme, en raison de son caractère restrictif sur la capacité de régulation. Les groupes de recherche sont conscients du pouvoir qui réside dans leur maîtrise des connaissances et dans l'information dont ils sont détenteurs. Cela explique en partie le fait qu'ils assistent les autres acteurs par l'organisation de formation dans le domaine des essais cliniques, y compris l'éthique de la recherche ou en tant qu'experts ou personnes ressources et ils réussissent à influencer les processus par ce mécanisme.

Cependant, d'autres mécanismes ont permis de réduire l'influence des groupes de recherche, avec comme résultante une amélioration continue de la régulation tel qu'il ressort au tableau 3. Cela résulte en grande partie d'une dynamique créée par

l'OMS dans la région africaine (Maiga, Akanmori, & Chocarro, 2009a; Maiga, et al., 2009b). En 2005, elle a initié de nombreuses activités de renforcement des ANR pour la surveillance des essais cliniques de vaccins, dont le réseau *African Vaccine Regulatory Forum* (AVAREF) est devenu le point culminant<sup>8</sup>. La réunion a évolué plus tard vers l'instauration de revues et d'inspections conjointes d'essais cliniques et vers la mise en place de l'AVAREF. Ces différentes activités, auxquelles ont participé l'ANR et le CNESS du Mali, ont fini par exercer des influences normatives sur les acteurs car il s'agissait aussi de lieu de partage de normes entre les pays participants. Ceci a permis d'initier une harmonisation de procédures d'évaluation et de surveillance réglementaire ayant augmenté la force de ces normes et leur influence sur le comportement des ANR et des CE. De ce fait, l'implication de l'ANR dans le processus d'approbation des essais cliniques est devenue, sans être inscrite dans la réglementation nationale, une norme reconnue par les acteurs traditionnellement impliqués dans les essais cliniques au Mali (investigateurs et comités d'éthique). Ces influences se sont traduites par une évolution du circuit d'approbation des essais cliniques vers les scénarios 3 et 4 du tableau 3. Cependant, le rôle de ces influences normatives a été limité car, en dépit du renforcement par l'OMS, les autorités réglementaires ne réussissent pas à s'approprier les responsabilités de régulation des essais cliniques. Cela s'explique en partie par des contraintes imposées par des influences réglementaires de l'environnement des essais cliniques.

---

<sup>8</sup> L'AVAREF est un forum annuel initié en 2006 par l'OMS Genève, réunissant les ANR et des CE de 19 pays Africains, ainsi que des experts de la FDA des États-Unis, de Santé Canada, de l'Agence Européenne des médicaments, de l'OMS et d'autres partenaires appuyant l'initiative. Elle vise à créer un espace d'échanges sur les questions réglementaires et éthiques liées aux essais cliniques de vaccins dans la région africaine.

### **Exploration des failles et exploitation des avantages potentiels**

L'analyse des enjeux montre que le processus de régulation des essais cliniques au Mali est perméable à des influences indues, notamment des groupes de recherche. Par exemple, l'absence d'autonomie financière et administrative des structures de contrôle ou l'hétérogénéité des arrangements institutionnels constituent des faiblesses exploitées par les acteurs pour contribuer à un tel phénomène. La diversité des mécanismes représente une source de tension instable en raison d'un fondement légal inapproprié et irrégulier. Comme l'explique la théorie institutionnelle, la présence d'alternatives multiples offre une marge de manœuvre pour les acteurs et constitue une opportunité d'agence (Clemens & Cook, 1999; Sewell, 1992). Le tableau 3, montrant la coexistence de quatre scénarios de conduite des essais cliniques, illustre notre interprétation de la présence d'alternatives multiples qui s'offrent aux chercheurs avant le démarrage d'un essai. En l'occurrence, l'hétérogénéité des arrangements institutionnels reflète la présence d'une forte incertitude dans la régulation des essais cliniques, ce qui facilite la possibilité de l'entrepreneuriat institutionnel. La conséquence est que les chercheurs préfèrent avoir recours quand cela est possible aux mécanismes alternatifs moins contraignants pour la réalisation de leurs essais.

L'exploration des failles et l'exploitation des avantages qu'offre le système sont pour le moins des méthodes plus discrètes utilisées pour influencer le processus de régulation. Notre analyse montre que les chercheurs ont recours à ces méthodes moins incisives pour influencer le processus de régulation. Dans un contexte de rapport de forces qui leur est favorable, ce phénomène pourrait s'expliquer par la sensibilité même de la question des essais cliniques à l'échelle mondiale. Les travaux

institutionnels montrent souvent que les acteurs dominants ont tendance à utiliser des stratégies d'influence parfois qualifiées de méthodes agressives, tels le lobbying, la publicité, la coercition ou des activités illégitimes (T.B. Lawrence & Suddaby, 2006). Sans insinuer que ces méthodes ne sont pas possibles dans le domaine à l'étude, il nous semble cependant qu'un recours à de tels mécanismes dans un champ fortement imprégné par l'éthique serait sans doute très risqué et expliquerait l'opportunisme d'un recours à d'autres méthodes.

Pour conclure, il faut rappeler que cette étude a examiné les enjeux de régulation des essais cliniques au Mali, en prenant pour cadre d'analyse la théorie néo-institutionnelle. Elle est, à notre connaissance, la première portant sur les stratégies par lesquelles des groupes d'acteurs œuvrant dans le champ des essais cliniques s'organisent pour influencer la régulation des essais. Elle montre l'intérêt de prendre en compte, dans le comportement des organisations, les positions des acteurs et d'explorer leur capacité d'agence.

L'analyse des pouvoirs nous amène à considérer que ces acteurs œuvrant dans le champ de régulation des essais cliniques au Mali ont le choix d'au moins trois stratégies pour influencer les processus réglementaires : la légitimation, la maîtrise des connaissances et de l'information et enfin l'exploration des failles et l'exploitation des avantages. Les données et réflexions qui précèdent montrent que la géographie actuelle de la régulation des essais cliniques met en doute les mécanismes en cours pour contrôler les essais au Mali car les interactions ne sont pas complètement ouvertes en faveur des autorités sanitaires et de ce fait leur position de faiblesse crée des obstacles effectifs à la régulation et assure aux chercheurs un certain contrôle. Le pouvoir de régulation des autorités sanitaires du Mali est un



pouvoir tout à fait relatif, c'est-à-dire en manque d'influence et qui, au contraire, est soumis aux influences des groupes de recherche qui réduisent, minent, voire empêchent son réel exercice.

Finalement, cette étude pourrait contribuer à une compréhension nuancée de la régulation des essais cliniques dans d'autres pays en développement. Pour comprendre la régulation, l'étude montre l'intérêt d'explorer ou d'affiner différentes composantes du travail institutionnel et de prendre en compte le contexte d'asymétrie de pouvoir entre les différents acteurs du champ de régulation. Or, ces asymétries sont largement négligées dans la formulation des lignes directrices internationales régulant les essais cliniques. Étant donné la diversité des contextes africains ou d'autres pays en développement, il est difficile de généraliser nos conclusions. Mais il apparaît bien que dans un contexte de régulation émergent et marqué par l'incertitude de l'ordre institutionnel, les chercheurs sont les plus susceptibles d'occuper un rôle central dans la régulation des essais, notamment grâce au pouvoir émanant d'une plus grande concentration de ressources et de leur partenariat avec des promoteurs étrangers puissants. Enfin, nous suggérons que l'étude des contextes des pays en développement, ainsi que du rôle d'entrepreneur institutionnel plutôt porté par les groupes de recherche, promet de plaider en faveur d'une perspective de renforcement des pouvoirs publics et des mécanismes de régulation. Il convient d'ailleurs d'approfondir l'étude de la régulation des essais cliniques dans les pays en développement car elle pourrait enrichir la compréhension du travail institutionnel.

## Références

- Acharya, K. 2007 "Health-India: Prime Destination for Unethical Clinical Trials."
- Albert, M. A., A. Fretheim, et al. 2007. "Factors influencing the utilization of research findings by health policy-makers in a developing country: the selection of Mali's essential medicines." *Health Res Policy Syst* 5: 2.
- Beecher, H. K. 2001. "Ethics and clinical research." *Bulletin of the World Health Organization* 79(4): 367.
- Benatar, S. R. 2000. "Avoiding exploitation in clinical research." *Camb Q Health Ethics* 9: 562-565.
- Bensedrine, J. and B. Demil 1998. "L'approche néo-institutionnelle des organisations". *Repenser la stratégie*. J.P. Nioche and H. Laroche. Paris, Vuibert: 85-110.
- Berger, P. L., T. Luckmann, et al. 2006. *La construction sociale de la réalité*. Paris, Armand Colin.
- Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique du Ministère de l'Économie de l'Industrie et du Commerce, et al. 2007. Enquête Démographique et de Santé du Mali 2006 (EDSM IV). M. Calverton, USA: CPS/DNSI et Macro International Inc.
- Centre for Research on Multinational Corporations. 2006, Page consultée le 27 avril 2010. "SOMO briefing paper on ethics in clinical trials #1: Examples of unethical trials." from [http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples\\_of\\_unethical\\_trials\\_dec\\_2006\\_NL.pdf](http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples_of_unethical_trials_dec_2006_NL.pdf).
- Chocarro, L. and P. Folb 2005. Workshop on regulatory procedures for clinical evaluation of vaccines, Addis Ababa, Ethiopia, 21-23 September 2005, World Health Organization.
- Clemens, E. S. and J. M. Cook 1999. "Politics and Institutionalism: Explaining Durability and Change." *Annual Review of Sociology* 25: 441-466.

- Conseil de la santé et du bien-être and A. Marcoux 2000. *La santé et le bien-être à l'ère de l'information génétique : enjeux individuels et sociaux à gérer*. Québec, Conseil de la santé et du bien-être.
- Corrigan, O. P. and B. Williams-Jones 2006. "Pharmacogenetics: the bioethical problem of DNA investment banking." *Studies in History & Philosophy of Biological & Biomedical Sciences* 37(3): 550-565.
- Council for International Organizations of Medical, S. 2002. "International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects." *Bulletin of Medical Ethics*(182): 17-23.
- DiMaggio, P. J. and W. W. Powell 1983. "The iron cage revisited: Institutional isomorphism and collective rationality in organizational fields." *American Sociological Review* 48(2): 147-160.
- Emanuel, E. J., D. Wendler, et al. 2004. "What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research." *Journal of Infectious Diseases* 189(5): 930-937.
- European Medicines Agency 2008. EMEA strategy paper: Acceptance of clinical trials conducted in third countries, for evaluation in Marketing Authorisation Applications. London.
- Evidence-Based Medicine Working Group 1992. "Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group.[see comment]." *JAMA* 268(17): 2420-2425.
- Giddens, A. 1979. *Central problems in social theory : action, structure, and contradiction in social analysis*. Berkeley, University of California Press.
- Glickman, S. W., J. G. McHutchison, et al. 2009. "Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research." *N Engl J Med* 360(8): 816-823.
- Gouvernement du Mali 2002. Cadre stratégique de lutte contre la pauvreté.
- International Conference on Harmonization 1997. Ligne directrice à l'intention de l'industrie: Les bonnes pratiques cliniques: Directives consolidées.
- Karlberg, J. P. 2008, Page consultée le 10 mars 2008. "Sponsored Clinical Trial Globalization Trends." Clinical Trial Magnifier Retrieved 2, 1, from <http://www.clinicaltrialmagnifier.com>.

- Lawrence, T. B. and R. Suddaby 2006. "Institutions and institutional work". *The Sage handbook of organization studies*. S. Clegg, W. R. Nord and T. B. Lawrence. London ; Thousand Oaks, Calif., Sage Publications: 215-254.
- Leca, B. 2006. "Pas seulement des "lemmings". Les relations entre les organisations et leur environnement dans le néoinstitutionnalisme sociologique." *Revue Finance Contrôle Stratégie* 9(4): 67-86.
- Lustgarten, A. 2005. Drug testing goes offshore. *Fortune*: 57-61.
- Maiga, D., B. D. Akanmori, et al. 2009. "Joint reviews and inspections: Strategic forms of collaboration for strengthening the regulatory oversight of vaccine clinical trials in Africa." *Vaccine* 28(2): 571-575.
- Maiga, D., B. D. Akanmori, et al. 2009. "Regulatory oversight of clinical trials in Africa: progress over the past 5 years." *Vaccine* 27(52): 7249-7252.
- Marks, H. M. 1999. *La médecine des preuves : histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*. Le Plessis-Robinson, Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance.
- Maroy, C. and B. Van Haeperen 2005. "La structuration du champ de l'insertion en wallonie: un processus inachevé". *La formation professionnelle continue : enjeux sociétaux*. J.-L. Guyot, C. Mainguet and B. v. Haeperen. Bruxelles, De Boeck: 37-64.
- Mathieu, M. P. and C.-P. Milne 2008. *New drug development : a regulatory overview*. Waltham, MA, Parexel International Corp.
- Meyer, J. W. and B. Rowan 1977. "Institutionalized organizations: Formal structure as myth and ceremony." *American Journal of Sociology* 2(83): 340-363.
- Meyer, J. W. and W. R. Scott 1983. *Organizational environments : ritual and rationality*. Beverly Hills, Sage.
- Miles, M. B. and A. M. Huberman 2003. *Analyse des données qualitatives*. Paris, De Boeck Université.
- Ministère de la santé du Mali 2007. Politique de développement des ressources humaines en santé.
- Morgan, G. 1999. *Images de l'organisation*. Sainte-Foy, Québec, Presses de l'Université Laval; De Boeck.

- Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne 2001. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
- Petryna, A. 2009. *When experiments travel: clinical trials and the global search for human subjects*, Princeton University Press.
- Programme des Nations Unies pour le développement 2009. Rapport mondial sur le développement humain 2009. Lever les barrières : mobilité et développement humains. New York.
- Scott, W. R. 2008. *Institutions and organizations : ideas and interests*. Thousand Oaks, Calif., Sage Publications.
- Sewell, W. H., Jr. 1992. "A Theory of Structure: Duality, Agency, and Transformation." *American Journal of Sociology* 98(1): 1-29.
- World Health Organization 1995. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, volume 850 Annexe 3. Geneva, World Health Organization.
- World Medical Association General Assembly 2008. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Seoul.

## **Chapitre 6 : Facteurs influençant la régulation des essais cliniques au Mali (Article 2)**

Au moment du dépôt de la thèse, l'article était publié : **Maïga, D.**, Lamothe, L., Williams-Jones, B., Blais, R. 2011. « Facteurs influençant la régulation des essais cliniques au Mali », *Revue Gouvernance*, Automne 2011, Vol.8, No. 1, p. 36-51.

## Résumé

Depuis 2005, le Mali participe à des activités de renforcement des autorités nationales de réglementation (ANR) initiées par l'OMS en vue d'une bonne régulation des essais cliniques. Malgré cette participation, il y a peu de régulation des essais et cette faiblesse s'explique en partie par un manque d'appropriation des mesures par les autorités nationales. Ainsi, il semble essentiel de comprendre quels facteurs influencent la régulation des essais cliniques, aspect encore peu étudié. En utilisant un cadre analytique basé sur la théorie néo-institutionnelle, cette étude qualitative à visée exploratoire, a été réalisée à partir d'entrevues semi-dirigées avec les ANR, les comités d'éthique, des chercheurs, des administrateurs, des praticiens hospitaliers et d'examen documentaires. Les résultats montrent que la configuration du champ organisationnel et la position des pouvoirs publics dans ce champ apparaissent essentiels à la compréhension des facteurs qui influencent la régulation des essais cliniques. La prépondérance des barrières à la régulation des essais, associée à l'incapacité des pouvoirs publics de renforcer la régulation et la faible structuration du champ organisationnel, plaident en faveur d'une réforme intégrale plutôt que pour l'adoption de mesures partielles comme, par exemple, les revues et inspections conjointes d'essais cliniques promues par l'OMS.

**Mots clés :** Essai clinique; Régulation; Théorie néo-institutionnelle; Facteurs influençant; Comité d'éthique; Autorité nationale de réglementation; Afrique; Mali.

**Abstract**

Since 2005, Mali has participated in WHO training activities for National Regulatory Authorities (NRAs) to aid the proper regulation of clinical trials. Despite this participation, there is still very little regulation of trials, a weakness due in part to a lack of integration of oversight mechanism by national authorities. It is thus important to understand what factors actually influence the regulation of clinical trials in Mali. Using an analytical framework based on neo-institutional theory, this exploratory qualitative study involved semi-structured interviews with the Malian NRA, ethics committees, researchers, administrators, and hospital practitioners, along with documentary analyses. The results show that the configuration of the organizational field and the position of authorities in this field are essential to understanding the factors that influence the regulation of clinical trials. The preponderance of regulatory barriers to clinical trials, coupled with the inability of government to strengthen regulation and the weak organizational structure of the field, call for a comprehensive reform rather than partial measures such as, for example, joint reviews and inspections of clinical trials promoted by the WHO.

**Keywords:** Clinical trial; Regulation; Neo-institutional theory; Factor influencing; Ethics Committee; National Regulatory Authority; Africa; Mali.



## 6.1. Introduction

Les essais cliniques randomisés sont largement reconnus comme étant un moyen essentiel à l'avancement des connaissances dans le domaine des soins de santé et à l'élaboration de lignes directrices fondées sur les données probantes. Ils représentent le devis de recherche privilégié par les autorités réglementaires compétentes pour établir la valeur thérapeutique des traitements médicamenteux. Ceci reflète bien la conviction selon laquelle les essais constituent un moyen important pour assurer la disponibilité de services de soins de qualité pour la santé des individus et des populations. Cependant, sans un contrôle indépendant et approprié de la réalisation des essais cliniques, on manque d'information fiable sur l'efficacité des médicaments, leur innocuité, leur qualité et la protection des sujets humains contre les abus dans la recherche.

Jusqu'à récemment la plupart des pays africains n'avaient pas de système de régulation des essais cliniques (Maiga, et al., 2009b). Par conséquent, de nombreux acteurs dans l'environnement des essais cliniques en Afrique souhaitent la mise en œuvre de mécanismes adéquats de régulation pour promouvoir la recherche biomédicale menant à des améliorations réelles dans la prestation des soins de santé.

Pour aider à comprendre cette question, en particulier les facteurs influençant la régulation, nous étudions le cas du Mali pour trois raisons principales. Premièrement, le Mali est un pays en développement et, selon le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD), il se classe parmi les pays les plus pauvres (occupant le 178<sup>e</sup> rang sur 182 pays), ce qui le rend particulièrement vulnérable aux abus lors d'essais cliniques (PNUD, 2009). Deuxièmement, le Mali

abrite d'importants centres de recherche expérimentés dans la conduite des essais et qui sont suffisamment équipés et dotés en personnel hautement qualifié. De ce fait, il est devenu à l'échelle du continent suffisamment attractif pour abriter de nombreux essais. À titre indicatif, en avril 2010, parmi les 53 pays du continent, le Mali avait 52 essais actifs et occupait le 6<sup>ème</sup> rang après l'Afrique du Sud (1082 essais), l'Égypte (178 essais), l'Ouganda (117 essais), le Kenya (102 essais) et la Tanzanie (87 essais) ([www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)). Troisièmement, le Mali participe de façon très importante aux activités de renforcement de la réglementation des pays africains initiées par l'OMS depuis 2005.

Suivant la littérature scientifique, la régulation est quelquefois perçue comme une barrière à la réalisation des essais cliniques (Duley, et al., 2008; Hartmann & Hartmann-Vareilles, 2006; Watson, 2003). Selon les normes internationales, elle est perçue comme un moyen irremplaçable d'assurer la qualité de la recherche biomédicale et de protéger la santé et le bien-être des sujets de recherche (World Health Organization, 1995b). Dans la littérature, l'accent est généralement mis sur la collecte d'informations sur la performance de la régulation et son évaluation en fonction de certaines normes. Dans le domaine des essais cliniques, on a accumulé quelques informations sur la régulation. Par exemple, la faiblesse du cadre de réglementation dans les pays en développement a été soulignée à de nombreuses reprises au cours des dernières années (Brennan, et al., 2007; Kirigia, et al., 2005; Nyika, et al., 2009). À notre connaissance, il n'y a pas encore de consensus clair sur les facteurs qui influencent la régulation. Ainsi, il y a des limites sur les façons d'interpréter et d'utiliser l'information pour prendre des décisions qui vont effectivement réorienter la régulation. Afin de pouvoir changer les choses, il semble

essentiel de comprendre quels facteurs influencent la régulation. L'identification de ces facteurs au Mali donnera des indications utiles pour déterminer des mécanismes de régulation appropriés au Mali et à d'autres pays en développement présentant des contextes similaires. C'est l'objectif poursuivi dans la présente étude. Plus spécifiquement, nous cherchons à identifier les obstacles et les facteurs facilitant la mise en place de mécanismes appropriés de régulation des essais cliniques au Mali.

## **6.2. Le concept de régulation**

Il existe de nombreuses définitions de la régulation au point que Dubnick et Gitelson qualifiaient, il y a plusieurs années, cette diversité de brouillard conceptuel (Dubnick & Gitelson, 1982). Il persiste cependant un trait commun qui relie la plupart de ces définitions. Il s'agit d'une notion qui vise à qualifier un certain type d'intervention de l'État dans le but de régir le comportement des entreprises privées. Une caractéristique distinctive de la régulation est qu'elle implique l'existence d'un organisme gouvernemental chargé de la surveillance continue du comportement qui fait l'objet de contrôle (Jacint Jordana & David Levi-Faur, 2004; Permanand, 2006; Reagan, 1987).

Selon le champ d'application on peut distinguer deux types de régulation : la régulation économique et la régulation sociale. Le premier correspond à la forme traditionnelle de régulation et il s'applique à la sphère économique. Sa contrepartie sociale est beaucoup plus récente et réfère au contrôle dans le domaine de la santé, de la sécurité et des pratiques sociales tels que les droits civiques et la discrimination de toutes sortes (Howlett & Ramesh, 2003). La perspective visée dans cette étude, nous permettant de définir ainsi la régulation des essais cliniques : un cadre légal

correctement mis en œuvre, qui donne mandat à des organismes publics définis d'exercer le contrôle sur les essais cliniques, y compris l'autorisation des demandes soumises à leur approbation, le suivi efficace de leur exécution et si nécessaire leur interruption.

### **6.3. Fonctionnement type des essais cliniques**

Un essai clinique est une expérimentation utilisant des sujets humains dont l'objectif principal est d'estimer l'effet d'un traitement ou d'une action de santé de façon précise et valide chez des êtres humains. Les essais cliniques s'accompagnent nécessairement d'un certain niveau de risque pour la sécurité des participants et de leur communauté d'appartenance. En l'absence de régulation, ces risques sont potentiellement plus grands. Les principales catégories de risques documentés dans la littérature sont les menaces à la santé et à la sécurité des sujets, l'exploitation des sujets de recherche, le risque de stigmatisation et de discrimination sociale de certaines communautés susceptibles d'être victimes « d'étiquetage génétique », le manque d'intégrité scientifique des données cliniques et l'injustice potentielle à l'égard de certains groupes vulnérables (Beecher, 2001; Benatar, 2000; Corrigan & Williams-Jones, 2006).

Par conséquent, la sécurité des nouveaux médicaments et la capacité des autorités sanitaires d'assurer cette sécurité constituent les préoccupations centrales entourant la régulation des essais cliniques. Toutefois, la responsabilité de la mise au point d'un nouveau médicament repose sur un partenariat efficace entre de nombreux intervenants, notamment les sponsors, les investigateurs, les autorités nationales de réglementation (ANR), les comités d'éthique (CE). À l'intérieur de ce partenariat, les

ANR offrent un service d'importance critique en veillant à ce que les essais soient planifiés et menés adéquatement. Conformément aux normes internationales, elles doivent exercer une surveillance indépendante des essais, notamment par l'examen des protocoles, l'inspection des acteurs individuels et organisationnels impliqués dans la conduite de l'essai pour s'assurer du respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et des lignes directrices nationales, et le cas échéant exercer leur autorité à retarder ou à arrêter l'essai. Ces mesures visent à : (1) s'assurer que les données issues des essais cliniques sont valides et exactes; (2) protéger les droits et la sécurité des sujets participant aux essais, notamment s'assurer qu'ils ne sont pas exposés à des risques non nécessaires étant donné le bénéfice anticipé de l'utilisation d'une thérapie expérimentale et qu'ils donnent leur consentement éclairé avant d'être enrôlés dans l'essai.

#### **6.4. Cadre théorique**

L'article se situe dans le cadre théorique du néo-institutionnalisme. La définition du néo-institutionnalisme que nous retenons est la suivante : « *L'institutionnalisme peut être représenté de façon très simple comme un ensemble d'argumentations qui décrivent des contraintes d'ordre supérieur imposées par des réalités socialement construites* » (traduction libre de Jepperson in DiMaggio and Powell, 1991 :144). Le néo-institutionnalisme est un renouvellement de la théorie institutionnelle des années 1940. À la différence de cette dernière qui se focalise sur le caractère institutionnel de l'organisation, le néo-institutionnalisme s'efforce d'expliquer l'influence de l'environnement institutionnel sur les organisations. Dans la conception néo-institutionnaliste, l'environnement s'assimile à des champs

organisationnels (Scott & Meyer, 1991). Les connexions locales ou non, les liens horizontaux et verticaux, les influences culturelles et politiques ainsi que les échanges techniques sont tous inclus dans l'environnement institutionnel d'une organisation (Scott, 1991).

En conséquence, la perspective de cette recherche propose d'étudier la régulation des essais cliniques au moyen de l'analyse du contexte institutionnel dans lequel les organisations intéressées opèrent. L'approche de recherche retenue se fonde sur les postulats qu'aujourd'hui les organisations formelles naissent dans des contextes hautement institutionnalisés (J.W. Meyer & Rowan, 1977) et que le comportement organisationnel est déterminé par l'adéquation aux règles qui doivent être recherchées dans l'environnement institutionnel. Un essor remarquable dans la littérature scientifique montre, en effet, que les déterminants institutionnels jouent un rôle décisif en façonnant les stratégies des groupes d'intérêts. De ce fait, la théorie néo-institutionnelle insiste sur le rôle contraignant des institutions qui imposent des restrictions à cause des limites légales, morales et culturelles. Scott précise à cet sujet : « *Many treatments of institutions emphasize their capacity to control and constrain behavior. Institutions impose restrictions by defining legal, moral, and cultural boundaries, setting off legitimate from illegitimate activities* » (Scott, 2008b, p. 50). L'analyse du contexte institutionnel permet de rendre compte de la manière dont les institutions influencent le comportement des acteurs individuels et organisationnels (T.B. Lawrence & Suddaby, 2006). Cependant, une réorientation du travail institutionnel permet de comprendre l'action des acteurs et comment celle-ci affecte les institutions. Le concept d'entrepreneur institutionnel réfère aux acteurs qui agissent de manière intentionnelle pour réaliser un changement institutionnel. Dans

cette perspective, les individus exercent le libre arbitre. Et de cette façon, le processus d'institutionnalisation peut être géré de façon volontariste par les leaders de l'organisation, capables d'en définir et d'en défendre les valeurs (Bensedrine & Demil, 1998).

Le contexte institutionnel dans cette recherche permet d'appréhender deux sphères d'influence qui serviront de toile de fond à la discussion des résultats : les conditions du champ organisationnel et la position sociale des acteurs dans le champ.

En ce qui concerne la première sphère d'influence, les néo-institutionnalistes soutiennent que les organisations opèrent au sein d'un environnement qui est constitué non seulement par les institutions formelles productrices de cadres réglementaires, mais aussi par des acteurs, des groupes d'acteurs et organisations qui participent, dans leur ensemble, à la construction du cadre normatif et cognitif auquel l'organisation essaie de se conformer pour être socialement légitimée (Scott, 2008b). Ce contexte institutionnel ou champ organisationnel est un concept clé de l'analyse institutionnelle.

La structure d'un champ, indique Scott, influencerait et serait influencée par les cognitions des acteurs (Scott, 2008b). Par structuration des champs organisationnels, DiMaggio et Powell entendent un processus constitué de quatre éléments : une augmentation des interactions entre organisations dans un champ donné; l'apparition de structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition; une augmentation de l'intensité de l'échange des informations entre les organisations du champ; le développement d'une « conscience de champ » et la conscience des membres du champ à propos d'une appartenance commune (DiMaggio & Powell, 1983). En quelque sorte, ces quatre aspects peuvent être

considérés comme des indicateurs de constitution du champ. Nous y ferons référence le cas échéant pour apprécier le degré de réalisation de la structuration du champ de régulation.

Quant à la position sociale des acteurs dans le champ organisationnel, son intérêt est d'envisager dans quelle mesure les groupes d'acteurs peuvent disposer d'une capacité d'action pour influencer les comportements organisationnels. Des travaux ont montré que les acteurs les plus dominants d'un champ sont susceptibles d'utiliser leur position pour influencer le processus. À cet égard, Giddens (Giddens, 1979) et Sewell (Sewell, 1992) soulignent l'importance d'inclure dans toute conception de structure sociale les ressources matérielles et humaines ainsi que les asymétries de pouvoir car ces deux éléments déterminent le degré avec lequel se réalisent les intérêts des acteurs en présence.

## **6.5. Méthodologie**

Les principales sources de données utilisées dans cette étude qualitative sont des entrevues individuelles semi-dirigées, complétées par une analyse documentaire. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal et le comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie du Mali (CNESS).

### **Participants**

Les entrevues ont été menées auprès d'acteurs clés concernés par la régulation des essais cliniques. Au nombre de 35, ceux-ci proviennent des instances ou groupes suivants :



- 1) le Ministère de la Santé, la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) et l'Inspection de la santé;
- 2) les trois CE;
- 3) des investigateurs au sein des instituts de recherche, soit le Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires/Malaria Research and Training Centre (DEAP/MRTC) et le Centre de développement de vaccins (CVD);
- 4) des représentants d'ONG, d'institution internationale (OMS), des administrateurs et des praticiens hospitaliers.

### **Collecte et Analyse de données**

La collecte des données s'est déroulée au Mali d'août à novembre 2008. Toutes les entrevues ont été retranscrites verbatim. La phase d'analyse a consisté à examiner les entrevues et documents suivant l'approche classique décrite par Miles et Huberman, soit en quatre étapes (Smith, 1995) :

- 1) immersion et familiarisation avec les données du corpus visant à réaliser un codage exploratoire à partir des premiers éléments de questionnement et d'interprétation;
- 2) inventaire et identification systématiques des thèmes émergeant du corpus analysé et labellisation conceptuelle de ces thèmes pour construire une grille d'analyse;
- 3) application de la grille pour mettre à jour les relations entre les différents thèmes (hiérarchisation, univers commun de significations) illustrées par

des extraits de données brutes, puis élaboration des *clusters* (catégories thématiques) à partir des connexions entre les différents thèmes et sous-thèmes;

- 4) résumé des abstractions en facteurs influençant la régulation des essais cliniques.

Le logiciel QDA Miner a servi à l'analyse des données.

## 6.6. Contexte : le Mali

Le marché du médicament au Mali a été jusqu'à récemment dominé par la distribution de produits émanant de l'industrie pharmaceutique occidentale. Aujourd'hui, malgré l'absence de statistiques nationales, on peut estimer cette proportion à environ 50%. L'autre moitié concerne des produits qui proviennent essentiellement de la Chine et de l'Inde. Cependant, en référence aux registres publics d'essais cliniques ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), plus de deux tiers des essais menés au Mali sont sponsorisés par le *National Institutes of Health* (NIH) des États Unis. Le tiers restant est constitué d'essais sponsorisés par des universités occidentales, le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), l'industrie pharmaceutique occidentale ou des ONG.

Depuis 2005, le gouvernement s'est engagé à développer un cadre de réglementation des essais cliniques à travers une participation accrue à nombre d'activités de renforcement des capacités organisées principalement par l'OMS.

Les groupes d'acteurs intervenant directement dans les essais cliniques au Mali se résument aux instances ci-après. Tout d'abord, il y a trois principaux centres

de recherche dont les activités incluent la réalisation d'essais cliniques et qui sont liés à des institutions de recherche étrangères, notamment le NIH. La réglementation nationale Malienne ne précise pas à qui revient le mandat plus global d'autorisation des essais cliniques. Cependant, dans les faits, deux types d'autorités régulent les essais cliniques, soit les comités d'éthique (CE) et la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).

1) Les CE sont chargés de l'examen éthique des protocoles de recherche et parfois de la surveillance sur le terrain. Trois CE coexistent, soit un comité national et deux autres comités basés respectivement à la Faculté de Médecine et à l'Institut national de recherche en santé publique (INRSP). Il n'existe aucune hiérarchie entre ces comités, ni un quelconque lien fonctionnel. Tous sont habilités à examiner les protocoles de recherche de toute nature. Les membres des CE sont généralement des professionnels travaillant à temps plein à d'autres obligations. Tous y participent dans un cadre bénévole et volontaire.

2) La DPM, en tant qu'autorité compétente en charge du secteur pharmaceutique, a la responsabilité d'examiner les demandes d'autorisation d'importation des médicaments expérimentaux. De plus, l'autorité de tutelle de la DPM, soit le Ministère de la Santé, s'investit de plus en plus pour la délivrance de l'approbation réglementaire.

Dans ce texte, pour faire référence à la fois à la DPM, au Ministère de la Santé et aux CE, nous utiliserons le terme générique « pouvoirs publics ».

## 6.7. Résultats

En nous référant aux données, il nous est possible de catégoriser les facteurs selon les cinq dimensions du cadre théorique, soit : une augmentation des interactions entre organisations dans un champ donné; l'apparition de structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition; une augmentation de l'intensité de l'échange des informations entre les organisations du champ; le développement d'une « conscience de champ » et la conscience des membres du champ à propos d'une appartenance commune; et enfin la position sociale des acteurs dans le champ organisationnel.

Les résultats seront présentés selon les cinq composantes. Les facteurs présentent des interdépendances entre eux, ce qui rend particulièrement ardu l'examen des facteurs influençant la régulation. Cependant, il est intéressant de considérer chaque composante comme point de départ pour développer une réflexion sur la régulation des essais cliniques.

**Tableau 4 : Obstacles et facteurs facilitant la régulation des essais cliniques au Mali**

Catégorie		
	Obstacles	Facteurs favorables
<b>Interactions entre organisations</b>	Manque de coordination des services de réglementation	Existence de 3 CE
<b>Structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition</b>	Absence d'incitatifs Faible capacité d'évaluation scientifique et d'inspection Insuffisance de cadre légal de réglementation Lourdeur administrative du secteur public Faible niveau socioéconomique de la population	Bonne capacité d'évaluation éthique Délais d'approbation éthique courts au CE/FMPOS
<b>Intensité de l'échange d'informations entre organisations</b>	Accès limité à l'information en anglais	Appuis techniques par l'OMS et collaboration internationale (EMA, FDA, Santé Canada)
<b>Conscience du champ</b>	Niveau de priorité faible pour les essais cliniques	Prise de conscience des autorités sanitaires du besoin de régulation Engouement des CE
<b>position sociale des acteurs</b>	Faible autonomie de prise de décision et dépendance financière des services de contrôle Faible autorité Ascendance des groupes de recherche sur les autres acteurs Faible disponibilité de moyens financiers et matériels	Compétence des investigateurs
CE : Comité d'éthique. FMPOS : Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie. EMA : Agence européenne des médicaments.		

### 6.7.1. Augmentation des interactions entre les organisations

Les personnes interviewées font état d'influences liées à l'insuffisance d'interactions entre les organisations, considérées comme rendant le système inopérant. Il s'agit notamment de l'absence de collaboration et de coordination entre les pouvoirs publics, la transparence des processus d'approbation et le contrôle des conflits d'intérêts. Cela a eu pour conséquence une irrégularité dans les mécanismes de prises de décisions réglementaires. Les chercheurs considèrent à cet égard que

l'élaboration de normes et procédures pourrait contribuer à clarifier les exigences et standardiser les soumissions de demandes d'approbation.

### **6.7.2 Apparition de structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition**

Les données tirées des entrevues laissent transparaître cinq types de facteurs qui freinent l'apparition de structures de domination et de modèles de coalition pour une bonne régulation des essais cliniques au Mali. Les facteurs de cette catégorie se résument au cadre réglementaire, au cadre incitatif, aux capacités d'évaluation scientifique et réglementaire et au cadre institutionnel.

#### ***Cadre réglementaire***

Pour l'ensemble des acteurs, l'absence d'un cadre réglementaire apparaît comme l'un des plus grands obstacles. Celui-ci devrait définir le cadre des essais cliniques ainsi que les attributions des différentes structures et les exigences aux commanditaires et aux investigateurs. Confrontés à la barrière réglementaire, les pouvoirs publics semblent peu engagés ou prennent peu d'initiatives d'encadrement des essais. Une personne interrogée ajoute à ce propos :

*« Ils ont tellement de choses à faire qu'ils veulent plutôt se consacrer à des choses qui sont déjà dans la loi qui les a créés que d'aller travailler sur des choses sur lesquelles on ne les interpelle pas », (participant 16, membre d'institution internationale).*

Il en résulte une faible réactivité aux demandes des chercheurs, une communication informelle des décisions et l'absence de suivi des projets sur le terrain.

### ***Cadre incitatif***

L'absence d'incitatifs pour les pouvoirs publics a émergé parmi les obstacles cités par les intervenants. Par exemple, en parlant des autorités de réglementation et des CE, les informateurs se prononcent dans les termes suivants :

*« Il faut les mettre dans les bonnes conditions socioéconomiques, à l'abri de tout pour qu'ils puissent bien travailler »*, (participant 12, investigateur);

Une des conséquences est la faible disponibilité des membres qui ont tendance, à l'exception des personnes à la retraite recrutées dans les CE, à reléguer au second plan les activités de régulation.

### ***Capacités d'évaluation scientifique et réglementaire***

La capacité limitée des pouvoirs publics dans l'évaluation scientifique des dossiers d'essais cliniques et dans l'inspection des sites a également été soulignée comme une entrave à la régulation. Elle porte sur un manque cruel de personnel qualifié :

*« L'obstacle majeur, c'est l'insuffisance, sinon même l'absence de personnel compétent »*, (participant 3, membre d'ANR).

C'est surtout en ce qui concerne l'expertise scientifique requise que les obstacles ont été évoqués. D'ailleurs, l'absence d'évaluation scientifique a des implications éthiques car *« ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique »* avait lancé Jean Bernard (Lévy, 2006). Ceci est particulièrement important pour les CE au Mali qui, en l'absence de tout autre organe d'examen des protocoles, ont tacitement la double obligation de l'évaluation éthique et scientifique pour déterminer si les risques des essais sont nettement compensés par les avantages escomptés. Dans les pays

industrialisés, l'évaluation scientifique fait également partie intégrante du mandat des comités d'éthique. Cependant, la tâche est souvent déléguée à un conseil scientifique puisque les comités d'éthique n'ont pas toujours les compétences à cet effet.

Du reste, même si la perception d'un manque de compétences spécifiques aux essais cliniques est constante en ce qui concerne l'ANR, les avis convergent pour dire que les CE disposent d'un capital d'expertise significatif pour l'évaluation des préoccupations strictement éthiques des protocoles. De même, l'expérience en réglementation pharmaceutique acquise par l'ANR, quoique limitée par son effectif, peut être exploitée pour encadrer les essais cliniques. Cette expérience pourrait servir à déterminer les mécanismes réglementaires optimaux à la régulation des essais au Mali.

Cependant, la capacité insuffisante des structures s'expliquerait en partie par la faible priorité accordée au contrôle des essais cliniques, se manifestant par une moindre représentativité des compétences qui seraient disponibles localement :

*« Quand on écrit à certains services pour qu'ils désignent leur représentant on a l'impression qu'ils se débarrassent de certains. Comme on ne connaît pas l'importance de la chose on cherche quelqu'un de moindre niveau, on dit tu nous représentes à ce comité-là, on a l'impression que c'est un débarras » (participant 15, membre de CE).*

### ***Cadre institutionnel***

Le cadre institutionnel a été régulièrement cité comme ayant une influence sur la régulation. Certaines personnes interrogées ont rapporté que l'existence de structures de contrôle particulières a une influence sur la régulation. De ce point de vue, l'absence de commission scientifique a été citée comme un obstacle à la régulation appropriée des essais cliniques. De même, l'absence d'un service en



charge de la réglementation des essais cliniques laisse subsister la barrière due au manque de coordination entre les nombreux services de réglementation.

L'existence des trois CE est reconnue comme une occasion, bien que ce nombre soit jugé insuffisant par certains acteurs qui soulignent l'absence de CE dans les régions du pays. De même, la création de la DPM en 2000 est mentionnée comme un facteur favorisant. Il importe de préciser que la DPM manque cruellement de ressources administratives. Elle n'a pas encore les capacités permettant d'évaluer les dossiers d'essais cliniques; son activité porte surtout sur l'évaluation des demandes d'importation des médicaments expérimentaux.

### ***Contexte administratif et socioéconomique***

Des facteurs contextuels susceptibles d'influencer l'environnement des essais ont été cités par les acteurs. Ils portent sur les contextes administratif et socioéconomique. La lourdeur administrative propre au secteur public malien représentait en soi un frein à l'adoption de nouveaux textes réglementaires :

*« L'obstacle que je vois, c'est la lourdeur administrative. Au Mali même quand les décideurs sont convaincus qu'une chose est bonne il y a une lenteur, ça c'est connu surtout au Mali », (participant 19, membre de CE).*

Il apparaît très long de faire aboutir un texte de loi. À en croire les acteurs, la mise en place d'un texte législatif est toujours un processus long avec beaucoup de discussions et des va-et-vient qui s'étalent sur plusieurs années. Cet obstacle intrinsèque au contexte semblait difficile à surmonter.

De même, les intervenants font observer que le niveau socioéconomique de la majorité de la population, caractérisé par un taux de pauvreté élevé et une faible scolarisation, pourrait affecter sa participation :

*« Les gens viennent souvent avec de très gros moyens pour appâter les populations. On vous amène du mil, du riz, des savons, on les fait signer n'importe quoi », (participant 26, membre de CE).*

Dans un contexte de faible disponibilité des infrastructures sanitaires et d'accessibilité limitée, les conditions socioéconomiques défavorables de la population peuvent compromettre l'autonomie des participants.

### **6.7.3. Augmentation de l'intensité de l'échange des informations entre les organisations du champ**

Les résultats montrent que l'accès à l'information influence la capacité des pouvoirs publics à rendre effective la régulation des essais cliniques au Mali. Cela provient du fait que plusieurs documents internationaux, telles les normes de l'ICH relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sont souvent inexistantes en français, langue officielle du Mali. Aussi, les formations et réunions diverses à l'échelle internationale, sont souvent dispensées en anglais. De plus, les dossiers à l'appui des demandes d'approbation d'essais sont constitués, pour l'essentiel, de pièces exclusivement en anglais.

En plus de l'accès à l'information, des membres d'institutions non gouvernementales considèrent que les appuis techniques et la collaboration internationale bénéficient à la régulation des essais au Mali :

*« Il y a la volonté affichée au niveau des plus hautes instances de l'OMS à accompagner les pays, à renforcer leurs autorités de réglementation pharmaceutique », (participant 16, membre d'institution internationale).*

Depuis 2005, le Mali, à l'instar de 18 autres pays africains, bénéficie d'un appui soutenu de l'OMS en matière de réglementation des essais cliniques (Maiga, et al., 2009b). Ce facteur semblait cependant sous-estimé, sinon ignoré par les pouvoirs

publics qui n'en font pas cas. Or, dans le cadre de cette initiative, le Mali a participé à de nombreuses activités de renforcement, entre autres les réunions annuelles du forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF), des revues et inspections conjointes d'essais cliniques, un cours sur la réglementation des essais cliniques, et une réunion de préqualification de vaccin conjugué antiméningococcique A à l'OMS Genève.

Les consultations et la collaboration inter-pays, y compris le soutien de l'OMS, peuvent contribuer à l'adoption de bonnes pratiques de régulation. Par exemple, la Commission Européenne à travers l'article 58 du règlement 726/2004 prévoit un mécanisme par lequel l'Agence européenne des médicaments (EMA) peut donner un avis scientifique dans le cadre de sa coopération avec l'OMS, pour l'évaluation de certains médicaments à usage humain, notamment ceux destinés exclusivement aux marchés extérieurs à la communauté européenne. Aussi, d'autres organismes, comme la FDA et Santé Canada sont résolument engagés à travailler avec l'OMS pour aider les pays membres d'AVAREF à traiter les questions réglementaires et à renforcer leurs capacités dans ce domaine. Enfin, pour pallier l'insuffisance notoire de documents en langue française, on peut compter avec quelques documents importants, dont l'Énoncé de politique des trois conseils du Canada, accessible en ligne : <http://www.ger.ethique.gc.ca/fra/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/Default/>.

En somme, le renforcement des synergies entre les pouvoirs publics et l'OMS d'une part, et avec les autorités réglementaires des pays partenaires d'autre part, peut offrir des options d'amélioration de la régulation.

#### **6.7.4. Développement d'une « conscience de champ » et la conscience des membres du champ à propos d'une appartenance commune**

Ont émergé comme facteurs entrant dans cette catégorie la prise de conscience et la volonté politique des pouvoirs publics ainsi que la conscience professionnelle des chercheurs.

En effet, d'une part, les différents groupes d'acteurs estiment que l'intervention du gouvernement pourrait améliorer la régulation des essais cliniques au Mali si les autorités sanitaires manifestaient une réelle volonté politique. Les avis font état d'une prise de conscience des plus hautes autorités sanitaires de la nécessité de réguler les essais. La création de deux CE (CNESS et CE de l'INRSP, respectivement en 2002 et 2006) est citée à titre d'illustration. Aussi, l'engouement des membres des CE, largement reconnu, était considéré comme facilitant la mise en place d'un mécanisme de régulation des essais cliniques. Cependant, les données montrent que le Ministère de la santé ne considère pas les essais cliniques comme une priorité, limitant ainsi sa pleine implication :

*« On ne perçoit pas réellement l'éthique comme une priorité. Quelques fois on nous convoque, on demande ceci ou cela, on fait même des séminaires mais on ne la perçoit pas véritablement comme une priorité et les textes de régulation que nous avons envoyés sont toujours sans suite »* (participant 19, membre de CE).

D'autre part, quelques rares personnes ont cité le manque de conscience professionnelle des chercheurs ou des promoteurs, comme étant un obstacle à la régulation des essais au Mali : *« Les labos qui sont pratiquement à la base de tous ces essais cliniques là, je pense qu'on a besoin de les moraliser un peu »* (participant 3, membre d'ANR).

Sans cette conscience professionnelle, les autorités réglementaires pourraient manquer d'information pertinente, tels des renseignements sur la sécurité comme les effets indésirables graves inattendus dont la notification doit être faite par le promoteur ou l'investigateur principal. Or, l'analyse de telles données est cruciale à la régulation appropriée des essais cliniques, qui pourrait être une décision de poursuivre un essai, de le modifier ou de l'interrompre.

#### **6.7.5. Position sociale des acteurs dans le champ organisationnel**

Des facteurs liés à la position sociale des acteurs ou susceptibles de l'affecter ont été cités. Ils portent sur l'autonomie ou l'indépendance des structures de contrôle, l'autorité des pouvoirs publics, l'ascendance des groupes de recherche et les ressources financières.

##### ***Autonomie ou indépendance des structures de contrôle***

Qu'il s'agisse de la dépendance financière vis-à-vis des projets de recherche ou du ministère de la santé, ou encore des services de tutelle (comme c'est le cas entre la Faculté de Médecine et son CE), tous ces facteurs ont été cités comme des obstacles au fonctionnement des services de régulation et à l'autonomie dans leur prise de décision : « *Le fait que le projet finance le fonctionnement du CE ça peut ramollir certaines décisions aussi, ça c'est clair, c'est humain* » (participant 21, membre de CE).

Les informateurs constatent que les établissements ne sont pas dotés de ressources et que cela accroît leur dépendance. Ainsi, par exemple, le CE/FMPOS se trouve étroitement lié à l'administration facultaire dont il utilise le secrétariat pour son propre fonctionnement. Il en résulte des problèmes de notification des avis du

comité et d'archivage des dossiers d'essais cliniques par manque d'espace de stockage. De même, les frais de fonctionnement du CE/FMPOS sont prélevés sur les projets de recherche, ce qui fait dire à un membre de CE que : « *Si tu prends l'argent de quelqu'un tu es obligé de tenir compte de son humeur* » (participant 17, membre de CE).

Ceci reflète bien la crainte raisonnable de conflit d'intérêts due au manque d'indépendance. Ceci pourrait nuire également à la capacité des membres à faire une évaluation juste et objective ou d'être perçus comme tel. De plus, le manque d'autonomie s'est traduit quelquefois par des problèmes de fonctionnement, dont l'incapacité pour les CE de joindre tous leurs membres pour la convocation aux réunions.

### ***Autorité des pouvoirs publics***

Certaines personnes interrogées ont estimé qu'il y avait souvent une absence d'autorité des pouvoirs publics. « *On n'a pas vraiment un pouvoir de dire bon on arrête. C'est l'avis seulement qu'on donne, le pouvoir c'est limité* » (participant 15, membre de CE).

Ce manque d'autorité s'applique de la même manière à l'ANR :

« *En tant qu'investigateur je ne me sens pas tenu à respecter ou à me soumettre à une injonction du directeur de la DPM. Il me donne l'autorisation d'importer les produits... je ne pense pas qu'il ait un moyen de vérifier ce que je fais avec ça et il n'a pas non plus un moyen d'agir sur la façon dont j'utilise cela* » (participant 9, investigateur).

L'absence d'autorité des pouvoirs publics peut affecter la régulation des essais cliniques. Par exemple, les déclarations émanant de plusieurs investigateurs font état de certains essais qu'ils ont démarrés avant l'obtention des approbations

réglementaires. Il a été également rapporté par des membres de CE que des essais ont été réalisés bien que l'approbation éthique ait été refusée. Ces situations sont tout simplement démoralisantes pour les membres des CE. Les acteurs reconnaissent enfin que si l'on réussit à rendre effectif le pouvoir des autorités réglementaires, cela optimiserait les évaluations, permettrait de mener des activités de contrôle et de savoir précisément comment sont exécutés les protocoles sur le terrain.

### ***Ascendance des groupes de recherche***

L'ascendance des groupes de recherche a une influence significative sur la régulation dans la mesure où les pouvoirs publics ont souvent recours à ces acteurs comme experts extérieurs pour évaluer les projets de recherche.

L'ascendance provient non pas seulement du fait que les chercheurs sont sollicités à titre des seuls experts disponibles, mais plus globalement en raison d'un rapport de forces inégal : « *On est à la merci des chercheurs. Quoi qu'on dise il y a l'aspect alimentaire, ils cherchent les protocoles par tous les moyens parce qu'ils ont des 4x4, ils ont 2 à 3 millions par protocole, et c'est ça le problème* » (Participant 26, membre de CE).

La compétence des investigateurs travaillant dans les institutions de recherche clinique au Mali a été souvent reconnue par tous les groupes d'acteurs comme un facteur qui améliore la qualité des essais. En l'absence, au Mali, d'évaluation formelle des compétences dans ce domaine, il est difficile de conclure sur la question. Par exemple, on ne dispose pas d'informations précises sur la nature des compétences acquises, on ne sait pas si celles-ci portent sur les principes scientifiques applicables

aux essais cliniques ou davantage sur la réglementation internationale telles les bonnes pratiques cliniques ou encore sur l'éthique de la recherche.

### ***Ressources financières***

Les informateurs constatent une faible disponibilité de ressources matérielles et financières spécifiques à la régulation des essais cliniques. Le manque de ressources a tendance à affaiblir les efforts de régulation des essais. Il paraît difficile aux pouvoirs publics d'exercer les missions de contrôle réglementaire : « *Les structures ont des moyens très limités. Pour des missions de contrôle sur le terrain elles ne peuvent pas se déplacer, elles n'ont pas de moyens financiers, logistiques pour voir sur le terrain ce qui se passe exactement* », (participant 15, membre de CE).

L'absence de ressources publiques contribue à accroître la dépendance vis-à-vis des structures de recherche. Elle ne reflète pas seulement un manque absolu de ressources, mais surtout l'absence d'un cadre réglementaire permettant d'allouer les ressources au contrôle d'essais cliniques.

Il y a deux éléments d'explication de cette situation. D'une part, l'autorité n'a pas reçu un mandat clair d'intervenir dans les essais cliniques, c'est le cas avec l'ANR et dans une moindre mesure avec les CE. Or, elle doit justifier l'utilisation des ressources conformément à son mandat. D'autre part, l'autorité n'a pas un statut légal lui permettant de bénéficier de ressources propres, il en est ainsi pour tous les CE. Ceux-ci n'ont pas de personnalité juridique et n'existent que par leur subordination à des institutions de recherche à l'exception du CNESS qui est rattaché au ministère de la santé. Le corollaire de ce rattachement est de soumettre cette structure au régime d'une subvention du ministère dont l'octroi est toujours incertain.



Pour conclure la section des résultats, il apparaît que les facteurs influençant la régulation des essais cliniques peuvent être synthétisés en cinq groupes répartis entre deux sphères d'influence. Ils sont constitués essentiellement par des obstacles qui empêchent un plein exercice de la régulation par les pouvoirs publics.

## **6.8. Discussion et conclusion**

L'objectif de cette étude était d'identifier les obstacles ainsi que les facteurs favorisant la régulation des essais cliniques au Mali.

Comme décrit précédemment, nous avons identifié deux sphères d'influence : les conditions du champ organisationnel et la position des acteurs dans le champ. Nous discutons des facteurs influençant la régulation en rapport avec ces deux éléments.

### **Conditions du champ organisationnel**

Il apparaît d'emblée que le processus de constitution du champ de régulation des essais cliniques n'est pas achevé au Mali.

Le premier indicateur de structuration du champ réfère à la nature des interactions entre organisations. À cet égard, les données indiquent que les acteurs entretiennent très peu d'interconnexion. Ils n'ont pas de relations d'interdépendance, ni d'interactions effectives. La seule interaction entre les pouvoirs publics (CE et ANR) s'est manifestée au cours des activités de renforcement organisées par l'OMS. Hormis ces plateformes régionales, ces organismes ne cherchent pas à accentuer les complémentarités coopératives. Très peu d'occasions d'interactions directes existent entre les différents groupes d'acteurs pour construire le champ et produire de façon collective des significations partagées. Or, selon Meyer et al., qui qualifient de tels

rassemblements de *field-configuring events* (événements configureurs de champ) (Meyer A. D, Gaba V., & Colwell K. A, 2005), ce sont des moments permettant à des entités disparates de coordonner leurs actions, de bâtir un agenda et d'influencer mutuellement la configuration du champ (Anand N. & Jones Brittany C., 2008).

Le deuxième indicateur de structuration du champ tient à l'émergence de structures inter-organisationnelles qui organisent et régulent les relations entre acteurs. Dans le cadre des essais cliniques, aucune instance de coordination n'est désignée formellement en vue de susciter les coopérations nécessaires à un bon fonctionnement du système. En théorie, la Direction de la Pharmacie et du Médicament a vocation de coordonner les activités du secteur pharmaceutique. Cependant, elle n'a pas pu, loin s'en faut, s'impliquer dans le contrôle des essais cliniques à hauteur des attentes. La coordination effective entre pouvoirs publics qu'elle a pu promouvoir a été extrêmement limitée. Instance de coordination supposée, elle n'a pas eu le pouvoir nécessaire pour orienter et réguler le système, laissant prédominer des logiques organisationnelles de chaque organisme public.

En troisième lieu, l'étude montre qu'entre les organisations du champ les échanges d'informations sont faibles, peu développés et non structurés, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle le champ de régulation des essais est encore émergent au Mali.

Enfin, la structuration d'un champ passe par la conscience qu'ont ses membres de l'interdépendance et par un sentiment de participation à un domaine d'activités partagé. À cet égard, si les données attestent d'une plus grande prise de conscience collective de la nécessité de régulation des essais cliniques au Mali, les

réalisations concrètes, telles que la diffusion de guides d'information ou de lignes directrices à l'intention des chercheurs, restent limitées.

En somme, si on examine le degré d'interactions, de structure de coordination, d'informations mutuelles et de conscience dans la constitution des interdépendances, on peut avancer que la structuration du champ de régulation des essais cliniques au Mali paraît inachevée. Il ne nous semble pas impossible que cette situation explique, au moins partiellement, la prédominance des obstacles à la régulation des essais cliniques au Mali.

### **Position des acteurs dans le champ organisationnel**

La littérature suggère que l'évaluation des politiques de régulation doit prendre en considération trois importants groupes d'acteurs ou de participants potentiels au processus de régulation : 1) les régulateurs ou organismes de réglementation, 2) les groupes réglementés et 3) le grand public (Berry, 1982). Dans cette étude, ces groupes correspondent respectivement aux entités suivantes : 1) les autorités nationales de réglementation et les comités d'éthique, 2) les chercheurs et 3) la population en général et les sujets humains. Nos observations de recherche montrent que le grand public n'intervient pas dans le déroulement des processus de régulation au Mali. Plus généralement, on considère que le public ne manifeste pas un grand intérêt, ni ne représente un enjeu important dans les décisions réglementaires.

Le concept d'entrepreneur institutionnel nous permet de nous intéresser aux positions respectives des deux groupes d'acteurs intéressés et à leur potentiel d'influences des contextes institutionnels (Thomas B. Lawrence, Suddaby, & Leca, 2009). Ce concept décrit des individus et des organisations qui peuvent devenir des

agents qui innovent, agissent de façon stratégique et contribuent au changement institutionnel (Scott, 2008b, pp. 76-77).

À cet égard et en référence à la réglementation internationale, l'ANR est appelée à jouer un rôle accru de régulation du fonctionnement du champ des essais cliniques (World Health Organization, 1995b). On s'attend à ce qu'elle joue le rôle prépondérant dans la régulation des essais cliniques, en la manière d'un entrepreneur institutionnel dans un champ donné. Cela justifie l'appui accordé par l'OMS depuis 2005 pour renforcer les ANR de 19 pays africains, dont le Mali. En dépit de cet appui, la capacité des pouvoirs publics à s'approprier la régulation des essais cliniques au Mali et à l'intégrer dans leurs stratégies institutionnelles s'est révélée très limitée.

Les pouvoirs publics mobilisent peu de mécanismes pour influencer les règles institutionnelles ou pour en créer de nouvelles. Il apparaît dans leur opinion une tendance à justifier leurs capacités d'actions comme fortement dépendantes des institutions. Or, les institutions actuelles sont plus souvent décrites en termes de contraintes. Par exemple, partant du constat que les autorités réglementaires se réfèrent sans cesse à l'absence de textes législatifs pour expliquer l'absence de cadres d'action collectifs, on peut y voir le caractère constitutif et cognitif des institutions, voire leur rôle essentiel dans la canalisation de leurs actions. À leur avis, leur action reste subordonnée aux règles, aux ressources et aux freins émanant des cadres institutionnels. Plutôt que de rechercher dans les institutions actuelles des moyens d'actions, ces autorités ont tendance à y voir un environnement qui contraint leur capacité à susciter le changement. De fait, elles construisent autour d'elles un environnement qui contraint leur capacité à susciter le changement. Le corollaire est

que la capacité d'agence des pouvoirs publics maliens s'est révélée très limitée. Ils ne semblent pas agir en tant qu'entrepreneur institutionnel capable d'influencer la régulation. En définitive, la régulation est contrainte devant l'impossibilité des autorités réglementaires à construire les moyens et à se donner la capacité à les faire appliquer.

Lorsqu'une structure organisationnelle est dynamique et qu'elle agit en entrepreneur institutionnel, elle a tendance à avoir une influence forte et définitive sur la structuration du champ. L'exemple d'un autre pays en développement nous inspire pour illustrer cette hypothèse. En effet, informé par l'OMS qu'un essai clinique refusé en 2006 en Afrique du Sud a été par la suite malencontreusement accepté au Malawi, un membre de l'ANR de ce pays (*Pharmacy, Medicines, and Poisons Board*) s'est résolument engagé à changer le cadre de réglementation de son pays. Depuis, il a réussi à faire adopter une loi par le parlement en 2008 et développer plus d'une dizaine de documents réglementaires incluant des lignes directrices, des procédures et des formulaires divers (World Health Organization, 2010b).

À l'inverse, lorsqu'une structure organisationnelle est inerte et ne réagit pas au besoin de changement, l'évolution du champ peut se retrouver dans une impasse (O'Brien D. & Slack T., 2003). L'inertie relative des pouvoirs publics au Mali s'expliquerait en partie par la condition sociale des acteurs qui se retrouvent dans des positions inégales. De nombreuses études du courant néo-institutionnel démontrent l'existence d'une association entre la position sociale des acteurs et leur capacité d'agence (Thomas B. Lawrence, et al., 2009). Ici, il y a d'une part, un pays en développement disposant de peu de moyens et d'un appareil d'État relativement faible, et d'autre part, des groupes de recherche somme toute bien dotés, mieux

formés et ayant des liens puissants avec l'étranger. Les forces sont inégales et les comportements des principaux acteurs semblent influencés par le jeu de ce rapport de forces.

Pour conclure, il faut rappeler que cette étude empirique propose une analyse détaillée des facteurs influençant la régulation des essais cliniques au Mali. L'article constitue une première étape dans l'étude des influences sur la régulation des essais cliniques dans les pays en développement. D'autres recherches sur ce thème semblent nécessaires afin de rendre compte des influences dans un contexte dont le degré de structuration du champ organisationnel est plus élevé.

Deux sphères d'influence sont identifiées. Elles ne constituent certainement pas la source de l'ensemble des obstacles à la régulation. Cependant, les résultats montrent combien elles y ont contribué. 1) Malgré une prise de conscience des autorités de la nécessité de réguler les essais cliniques, plusieurs indices laissent croire que le champ de régulation est encore émergent et en voie de structuration, et que cette faible structuration a pu participer à influencer négativement la régulation. 2) Notre analyse a souligné combien la position des acteurs impliqués dans la construction du champ peut expliquer la persistance des obstacles et les limites de la régulation actuelle des essais au Mali.

Les données de cette étude plaident en faveur d'une nécessité d'améliorer et de restructurer l'environnement des essais cliniques. Elles montrent que la régulation des essais cliniques ne résulte pas automatiquement du seul renforcement des capacités des pouvoirs publics. Ce n'est pas non plus un simple exercice technique mais il est une recherche de rationalité sans cesse influencée par des forces de contexte. C'est une activité très complexe dans la mesure où elle met en relation

plusieurs acteurs dont les actions ne convergent que très peu. Elle se doit de réconcilier des objectifs sociaux et privés. Au demeurant, la plupart des problèmes de fond relèvent d'un besoin de restructuration du champ organisationnel et de renforcement de la position des pouvoirs publics. Une théorie de la régulation des essais cliniques dans les pays en développement doit chercher à préciser le contexte institutionnel dans lequel chacun des groupes d'acteurs peut exercer une influence. Elle implique également qu'on puisse établir qui contrôle et qui doit contrôler l'environnement. Pour pouvoir changer les choses, l'étude montre que les pouvoirs publics pourraient utiliser des mécanismes à leur portée pour renforcer le contrôle de nombreux aspects du comportement de l'environnement institutionnel de la régulation, y compris ses membres et les relations entre les intervenants. Ceci nous amène à suggérer : 1) une augmentation de l'étendue des interactions entre les différentes organisations du champ des essais cliniques pour permettre une émergence de structure bien définie de pouvoir ou de coordination au sein des autorités sanitaires; 2) le renforcement et l'utilisation des capacités humaines et institutionnelles dans le domaine des essais cliniques. La gestion et la réactivité des pouvoirs publics vis-à-vis de ces problèmes nouveaux dépendent dans une large mesure du renforcement et du maintien des capacités de leurs fonctionnaires.

## Références

- Anand N. and Jones Brittany C. 2008. "Tournament Rituals, Category Dynamics, and Field Configuration: The Case of the Booker Prize." *Journal of Management Studies* 45(6): 1036-1060.

- Beecher, H. K. 2001. "Ethics and clinical research." *Bulletin of the World Health Organization* 79(4): 367.
- Benatar, S. R. 2000. "Avoiding exploitation in clinical research." *Camb Q Health Ethics* 9: 562-565.
- Bensedrine, J., & Demil, B. (1998). L'approche néo-institutionnelle des organisations. In J.P. Nioche & H. Laroche (Eds.), *Repenser la stratégie* (pp. 85-110). Paris: Vuibert.
- Berry, W. D. 1982. "Theories of regulatory impact: the roles of the regulator, the regulated, and the public." *Review of Policy Research* 1(3): 436-453.
- Brennan, M. J., U. Fruth, et al. 2007. "Development of new tuberculosis vaccines: a global perspective on regulatory issues." *PLoS Medicine / Public Library of Science* 4(8): e252.
- Corrigan, O. P. and B. Williams-Jones 2006. "Pharmacogenetics: the bioethical problem of DNA investment banking." *Studies in History & Philosophy of Biological & Biomedical Sciences* 37(3): 550-565.
- DiMaggio, P. J., & Powell, W. W. (1983). The iron cage revisited: Institutional isomorphism and collective rationality in organizational fields. [Journal]. *American Sociological Review*, 48(2), 147-160.
- Dubnick, M. and A. R. Gitelson 1982. "Regulatory Policy Analysis: Working in a Quagmire." *Policy studies review* 1: 423-435.
- Duley, L., K. Antman, et al. 2008. "Specific barriers to the conduct of randomized trials." *Clin Trials* 5(1): 40-48.
- Giddens, A. 1979. *Central problems in social theory : action, structure, and contradiction in social analysis*. Berkeley, University of California Press.
- Hartmann, M. and F. Hartmann-Vareilles 2006. "The clinical trials directive: how is it affecting Europe's noncommercial research?" *PLoS Clin Trials* 1(2): e13.
- Howlett, M. P. and M. Ramesh 2003. *Studying public policy : policy cycles and policy subsystems*. Don Mills, Ont., Oxford University Press.
- Jacint Jordana and David Levi-Faur 2004. "The politics of regulation in the age of Governance". *The Politics of Regulation: Institutions and Regulatory Reforms*



- for the Age of Governance*. Jacint Jordana and David Levi-Faur, Edward Elgar Publishing.
- Kirigia, J. M., C. Wambebe, et al. 2005. "Status of national research bioethics committees in the WHO African region." *BMC Medical Ethics* 6: E10.
- Lawrence, T. B. and R. Suddaby 2006. "Institutions and institutional work". *The Sage handbook of organization studies*. S. Clegg, W. R. Nord and T. B. Lawrence. London ; Thousand Oaks, Calif., Sage Publications: 215-254.
- Lawrence, T. B., R. Suddaby, et al. 2009. *Institutional work : actors and agency in institutional studies of organizations*. Cambridge, UK, Cambridge University Press.
- Lévy, J.-P. 2006. "Jean Bernard (1907-2006)." *Medecine/sciences* 22(5): 453.
- Maiga, D., B. D. Akanmori, et al. 2009. "Regulatory oversight of clinical trials in Africa: progress over the past 5 years." *Vaccine* 27(52): 7249-7252.
- Meyer A. D, Gaba V., & Colwell K. A. (2005). Organizing far from equilibrium: nonlinear change in organizational fields. *Organization science*(5), 456-473.
- Meyer, J. W. and B. Rowan 1977. "Institutionalized organizations: Formal structure as myth and ceremony." *American Journal of Sociology* 2(83): 340-363.
- Nyika, A., W. Kilama, et al. 2009. "Composition, training needs and independence of ethics review committees across Africa: are the gate-keepers rising to the emerging challenges?" *Journal of Medical Ethics* 35(3): 189-193.
- O'brien D. and Slack T. 2003. "An analysis of change in an organizational field: the professionalization of rugby football union." *Journal of Sport Management* 17: 417-448.
- Permanand, G. 2006. *EU pharmaceutical regulation : the politics of policy-making*. Manchester ; New York, Manchester University Press.
- PNUD 2009. Rapport mondial sur le développement humain 2009. Lever les barrières : mobilité et développement humains. New York.
- Reagan, M. D. 1987. *Regulation : the politics of policy*. Boston, Little Brown.
- Scott, W. R. (1991). Unpacking institutional arguments. In W. W. Powell & P. J. DiMaggio (Eds.), *The New institutionalism in organizational analysis* (pp. 223-246). Chicago: University of Chicago Press.

- Scott, W. R. 2008. *Institutions and organizations : ideas and interests*. Thousand Oaks, Calif., Sage Publications.
- Scott, W. R., & Meyer, J. W. (1991). Conceptualizing organizational fields. In W. W. Powell & P. J. DiMaggio (Eds.), *The New institutionalism in organizational analysis* (pp. 149-192). Chicago: University of Chicago Press.
- Sewell, W. H., Jr. 1992. "A Theory of Structure: Duality, Agency, and Transformation." *American Journal of Sociology* 98(1): 1-29.
- Smith, J. 1995. "Semi-structured interviewing and qualitative analysis". *Rethinking methods in psychology*. J. A. Smith, R. Harré and L. v. Langenhove. London, Sage Publications: 9-26.
- Watson, R. 2003. "EU legislation threatens clinical trials." *BMJ* 326(7403): 1348.
- World Health Organization 1995. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, volume 850 Annexe 3. Geneva, World Health Organization.
- World Health Organization 2010. Fifth meeting of the African vaccine regulatory forum (AVAREF), Nairobi, Kenya, 20-24 September 2010, World Health Organization.

## **Chapitre 7 : Développement d'une approche de régulation des essais cliniques au Mali (Article 3)**

Au moment du dépôt de la thèse, l'article avait été soumis pour publication : **Maïga D.**, Williams-Jones B., Lamothe L., Blais R. « Développement d'une approche de régulation des essais cliniques au Mali » *Santé publique* 2012; Soumis.

## Résumé

Pour assurer la protection de la santé, de la sécurité et du bien-être des sujets participant aux essais cliniques et garantir l'exactitude des résultats, les pouvoirs publics doivent bien réguler ces essais cliniques. Toutefois, les pays en développement sont limités dans leur capacité à mettre en œuvre les principes de régulation généralement reconnus. Cet article propose des approches en matière de régulation des essais cliniques au Mali en s'appuyant sur les spécificités du contexte national, la littérature en politique publique de santé et les pratiques exemplaires d'autres pays. En se fondant sur des entrevues avec des acteurs clés et une analyse documentaire, nous identifions des stratégies par lesquelles la régulation des essais peut être améliorée au Mali. Les résultats suggèrent qu'il est possible de mobiliser plusieurs mécanismes, présentés ici sous trois types de vecteurs d'influence : réglementaires, normatifs et cognitifs-culturels. Il s'agit, premièrement, de renforcer le bassin de capital humain pour disposer de personnel bien formé et motivé. Deuxièmement, il faudrait préciser le contexte institutionnel de la régulation pour favoriser l'utilisation optimale du personnel dans un environnement organisationnel propice. Enfin, les autorités réglementaires doivent jouer un rôle proactif, en saisissant les occasions de coopération avec l'OMS et des organismes de réglementation tels que l'EMA, la FDA et Santé Canada.

**Mots clés :** Essais cliniques, Régulation, Mécanismes, Théorie néo-institutionnelle, Pays en développement, Mali.

**Abstract**

To protect the health, safety and welfare of clinical research participants and to ensure accurate results, governments need to properly regulate clinical trials. However, developing countries are limited in their ability to implement generally accepted regulatory principles. This paper proposes approaches to the regulation of clinical trials in Mali based on the country's specific national context, the literature in public health policy and practices in other countries. Building on interviews with key stakeholders and a literature review, we identify strategies to improve the regulation of clinical trials in Mali. The results suggest that it is possible to mobilize several mechanisms, presented here in three channels of influence: regulatory, normative and cultural-cognitive. This involves, first, reinforcing the existing human resources in order to have well-trained and motivated personnel. Second, it is important to clarify the institutional context of regulation in order to encourage the optimum use of staff in a productive organizational environment. Finally, regulators need to be proactive in seizing opportunities for cooperation with WHO and regulatory agencies such as EMA, the FDA and Health Canada.

**Keywords:** Clinical trials, Regulation, Mechanisms, Neo-institutional theory, Developing countries, Mali.

## 7.1. Introduction

Pour approuver un essai clinique de médicament chez les sujets humains, les autorités nationales de réglementation (ANR) doivent veiller à la mise en œuvre de mécanismes adéquats de régulation. L'objectif en matière de régulation des essais cliniques est simple : 1) protéger la santé, la sécurité et le bien être des sujets humains participant aux essais cliniques, et 2) garantir la validité et l'exactitude des résultats (Mathieu & Milne, 2008; World Health Organization, 1995b). Ainsi, on cherche à s'assurer que la décision d'approbation et de mise sur le marché du nouveau médicament est fondée sur des données résultant d'essais cliniques prouvant son innocuité et son efficacité pour prévenir ou traiter la maladie cible dans une population particulière.

Les essais cliniques comportent souvent des risques pour les participants et leurs communautés. Les principales catégories de risques documentés dans la littérature sont les menaces à la santé et à la sécurité des sujets, l'exploitation des sujets de recherche, le risque de stigmatisation et de discrimination sociale de certaines communautés susceptibles d'être victimes « d'étiquetage génétique », le manque d'intégrité scientifique des données cliniques et l'injustice potentielle à l'égard de certains groupes vulnérables (Beecher, 2001; Benatar, 2000; Corrigan & Williams-Jones, 2006). Au Mali, ces risques sont potentiellement plus grands à cause de la vulnérabilité de la population qui est majoritairement pauvre et peu éduquée. L'absence de régulation par les pouvoirs publics augmente également le risque que ces événements se produisent.

Il n'existe pas de mécanisme approprié de régulation universellement reconnu. Toutefois, en nous référant aux deux objectifs précédemment cités, il est possible d'identifier quelques mécanismes utilisés par les ANR pour bien réguler les essais cliniques. Ces mécanismes, fondés sur des normes généralement reconnues, même s'ils ne peuvent se répliquer à d'autres contextes, peuvent servir de cadre pour les pays qui veulent mettre en place des systèmes de régulation.

En ce qui concerne le premier objectif, soit la protection des participants de recherche, il consiste à s'assurer qu'ils : (i) sont exposés au moindre risque possible étant donné le bénéfice anticipé de l'utilisation du médicament expérimental, (ii) donnent leur consentement éclairé avant d'être enrôlés dans l'essai (World Medical Association General Assembly, 2008). À cet effet, dans les pays dont les cadres de réglementation sont les plus avancés, les mécanismes mis en œuvre sont l'examen des protocoles par des comités d'éthique de la recherche; la mise en place des Bonnes Pratiques Cliniques<sup>9</sup> (BPC) et de lignes directrices; et l'inspection des fabricants et autres commanditaires, des investigateurs, des moniteurs (comités de surveillance et de suivi) et des comités d'éthique de la recherche (FDA, 2006; Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, 2001; Santé Canada, 2004). La Commission de l'Union Européenne propose également qu'il faut procéder à une évaluation des risques fondée sur les résultats des essais toxicologiques préalables à l'essai clinique (Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, 2001).

En ce qui a trait au deuxième objectif, pour s'assurer de la validité et de l'exactitude des résultats de recherche, les ANR utilisent différents mécanismes. Par

---

<sup>9</sup> Les BPC constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification et de la mise en œuvre des essais cliniques.

exemple, l'Union Européenne prévoit que des inspections se tiennent dans les sites où se déroule l'essai clinique, les sites de fabrication et les locaux du commanditaire (Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, 2001). Les contrôles effectués par Santé Canada concernent les sites d'essais cliniques, les investigateurs et les comités d'éthique de la recherche (Santé Canada, 2004). La FDA met en œuvre l'ensemble de ces mécanismes, en plus de l'inspection des moniteurs et des organismes de recherche sous contrat (FDA, 2006). Ces différents mécanismes visent à évaluer les pratiques de tous les intervenants pour juger de leur conformité aux BPC, aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), aux lignes directrices, au protocole et à d'autres normes et règlements applicables.

Les mécanismes se résument à la mise en place de lignes directrices, les évaluations éthique et scientifique des dossiers du produit, l'examen des protocoles et les inspections de sites. Cependant, de nombreux pays en développement n'ont pas l'expertise, l'infrastructure et les ressources requis pour mettre en place ces différents mécanismes et appliquer les normes internationales (Brennan, et al., 2007; Maiga, et al., 2009b; Maiga, Lamothe, et al., 2011). Par exemple, notre étude dans le contexte du Mali met en évidence une multitude de facteurs qui, globalement, restreignent la capacité des pouvoirs publics et empêchent, dans les faits, d'apporter des réponses adéquates aux besoins de régulation (Maiga, Lamothe, et al., 2011).

Dans la mesure où l'ANR du Mali a un niveau de performance limité, elle ne peut mettre en œuvre pleinement la régulation tel que décrite précédemment. Quand bien même les principes fondamentaux de la recherche clinique s'appliquent avec la même force dans les pays en développement qu'ailleurs, il ne peut être question de simplement chercher à imiter ou reproduire des modèles non adaptés à un contexte



fondamentalement différent. Ce qui importe, c'est que les pays en développement s'efforcent de se conformer aux principes de régulation généralement reconnus et cherchent à les appliquer au mieux en considérant leurs contraintes. Il convient donc de suggérer une approche alternative à ces mécanismes.

Notre article présente une réflexion pratique. Les propositions qui y figurent s'appuient sur les résultats d'un projet de recherche qui visait à décrire les enjeux de la régulation des essais cliniques au Mali et des facteurs qui l'influencent (Maiga, Blais, et al., 2011; Maiga, Lamothe, et al., 2011). Ces propositions émanent des auteurs mais elles ont été soumises à l'avis des informateurs pour leur validation. Les mécanismes de régulation suggérés n'ont pas été testés ou ne sont pas suffisamment documentés, en particulier dans les pays en développement. L'approche retenue pour ce travail s'est inspirée de la théorie néo-institutionnelle pour comprendre les enjeux de régulation des essais cliniques au Mali et les facteurs qui y contribuent (Maiga, Blais, et al., 2011; Maiga, Lamothe, et al., 2011). Inspirée du travail important de Scott (2008) sur les piliers institutionnels sur lesquels reposent les champs organisationnels, notre étude a permis de montrer que la faiblesse du cadre de réglementation des essais cliniques au Mali était en effet liée à des contraintes d'ordres réglementaires, normatifs et cognitifs, en référence à ces piliers de la théorie néo-institutionnelle. Il s'agit ici, donc, de proposer pour le Mali des approches en matière de régulation des essais cliniques en s'appuyant sur les spécificités du contexte national de régulation, la littérature en politique publique de santé et les pratiques exemplaires d'autres pays.

## 7.2. Contexte

Il importe de présenter succinctement le contexte de régulation des essais cliniques au Mali. Tout d'abord, il existe trois centres de recherche clinique au Mali<sup>10</sup>. Ces centres disposent tous de moyens très importants, de personnel hautement qualifié et collaborent étroitement avec des partenaires extérieurs pour mener des essais cliniques. Ceci contribue au fait que le Mali est devenu, à l'échelle africaine, un milieu très attractif pour les essais cliniques. À titre indicatif, en avril 2010, parmi les 53 pays du continent, le Mali avait 52 essais actifs et occupait le 6<sup>ème</sup> rang après l'Afrique du Sud (1082 essais), l'Égypte (178 essais), l'Ouganda (117 essais), le Kenya (102 essais) et la Tanzanie (87 essais) ([www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)).

En ce qui concerne les pouvoirs publics, il existe deux types d'organismes impliqués dans le contrôle des essais cliniques, notamment trois comités d'éthique de la recherche (appelés comités d'éthique au Mali) et la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) en tant qu'autorité nationale de réglementation du secteur pharmaceutique. Il faut préciser que celle-ci n'a pas d'autorité formelle sur le déroulement des essais cliniques. Aucun texte de loi ne l'autorise expressément à les réglementer. Les deux institutions (comités d'éthique et DPM) n'ont pas de relation d'interdépendance, ni d'interactions effectives. Les essais sont généralement menés après l'obtention de l'approbation d'un comité d'éthique et l'autorisation d'importation du médicament expérimental délivrée par la DPM (Maiga, Blais, et al., 2011). Quelques rares fois, l'approbation réglementaire est également délivrée par le Ministère de la Santé. Là s'arrêtent les activités de régulation menées par les pouvoirs

---

<sup>10</sup> Au moment de la cueillette des données de notre étude, le troisième centre n'avait pas encore démarré les essais cliniques.

publics. Ceux-ci n'ont établi aucune ligne directrice applicable aux essais cliniques. Après délivrance des différentes autorisations, ils ne sont plus informés de la suite des essais, ni ne mènent aucune inspection des sites.

Par ailleurs, le Mali fait partie des pays dont le niveau socioéconomique de la population est très faible. Avec 63,8% de sa population qui vit sous le seuil de la pauvreté, le pays se classe parmi les plus pauvres au monde. En termes d'éducation, en 2002, la scolarisation ne touchait que 65,8% des enfants (Gouvernement du Mali, 2002). Dans la population adulte âgée de 15-49 ans, la proportion d'analphabètes est de 83% chez les femmes et de 63% chez les hommes (Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), et al., 2007). Ces caractéristiques socio-économiques défavorables, on le sait, peuvent affecter la participation autonome des populations aux essais cliniques. Mener des essais au sein d'une population pauvre et peu éduquée, donc vulnérable, risque de poser des problèmes éthiques importants, en particulier l'exploitation des participants et un manque de consentement éclairé (Glickman, et al., 2009).

Compte tenu de ce qui précède, développer un système de régulation des essais cliniques représente un défi majeur pour le Mali. L'enjeu pour les autorités de réglementation est aussi de trouver un juste équilibre entre leur responsabilité de protéger les sujets humains participant aux essais cliniques contre des risques non nécessaires et celle de ne pas faire obstacle à l'avancée de la recherche médicale. Or, il n'existe pas de modèle universel de régulation des essais cliniques. Au demeurant, le recours à d'autres initiatives réglementaires, notamment les normes internationales de la recherche clinique et la réglementation d'autres pays plus avancés, est largement

reconnu comme ayant un grand potentiel de régulation appropriée. En pratique, pour mettre en place des mécanismes de régulation, les pays en développement se réfèrent à ces normes et à la réglementation des pays industrialisés. Aussi, pour attirer les investissements en recherche clinique, de nombreuses agences réglementaires de pays en développement s'alignent sur les normes de l'International Conference on Harmonization (ICH) (A. Petryna, 2007). L'alignement des pays en développement aux BPC de l'ICH (normes adoptées par les organismes de réglementation du Japon, de l'Union Européenne et des États-Unis) leur permet ainsi de faire accepter les résultats des essais cliniques qu'ils abritent.

Nous avons énuméré dans l'introduction quelques mécanismes mis en œuvre dans les pays industrialisés pour bien réguler les essais cliniques. Nous y soutenions également que ces dispositions ne peuvent être répliquées dans des pays pour qui il est souvent difficile de réunir les conditions requises (scientifiques, techniques et éthiques) pour réglementer et faire respecter cette réglementation. C'est pourquoi, nous sommes d'avis que les pays qui veulent adopter les mécanismes des pays développés doivent tenir compte de ces limites pour élaborer une stratégie de régulation des essais cliniques. Par exemple, notre étude montre que la régulation des essais cliniques au Mali doit être perçue comme un système de pouvoirs dans lequel le rôle de l'État est incertain (Maiga, Blais, et al., 2011). L'incertitude de l'ordre institutionnel caractérise l'environnement des essais cliniques, ce qui est dû à la faible configuration du champ organisationnel et au pouvoir relatif des autorités publiques en manque d'influence (Maiga, Lamothe, et al., 2011). Un mécanisme de régulation qui ne prend pas en compte de telles caractéristiques risque d'ignorer la capacité des agents à manipuler le système en fonction de leurs intérêts. En conséquence, la

démarche que nous proposons vise à renforcer les piliers institutionnels sur lesquels repose l'environnement de la régulation des essais cliniques au Mali. Ceci a le potentiel de renforcer le degré de réalisation de la structuration du champ de régulation et le pouvoir de régulation des autorités publiques.

### **7.3. Méthodologie**

Les principales sources de données utilisées dans cette étude qualitative sont des entrevues individuelles semi-dirigées, complétées par une analyse documentaire. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal et le comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie du Mali (CNESS).

#### **Participants**

Les entrevues ont été menées auprès d'acteurs clés concernés par la régulation des essais cliniques. Au nombre de 35, ceux-ci proviennent des instances ou groupes suivants :

- 1) le Ministère de la Santé, la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) et l'Inspection de la santé;
- 2) les trois comités d'éthique de la recherche;
- 3) des investigateurs au sein des instituts de recherche, soit le Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires/Malaria Research and Training Centre (DEAP/MRTC) et le Centre de développement de vaccins (CVD);

- 4) des représentants d'ONG, d'institution internationale (OMS), des administrateurs et des praticiens hospitaliers.

### **Analyse des données**

Toutes les entrevues ont été retranscrites verbatim. Le contenu des entrevues et des documents consultés a été analysé en suivant l'approche de Miles et Huberman (condensation des données, leur présentation et la formulation et vérification des conclusions) (M. B. Miles & Huberman, 2003) et en utilisant, comme toile de fond, la théorie néo-institutionnelle décrite ci-dessous.

### **7.4. Cadre d'analyse**

Dans le cadre de cette recherche, l'analyse de l'environnement s'appuie sur le néo-institutionnalisme. Celui-ci offre un cadre d'analyse pertinent permettant de comprendre certains phénomènes organisationnels et, dans notre cas, la régulation des essais cliniques au Mali. Cette théorie soutient que les comportements organisationnels sont influencés par des facteurs de contexte dits « institutionnels ». Ainsi, Scott, un des théoriciens du courant institutionnel, considère l'organisation comme un phénomène social qui repose sur trois piliers institutionnels : réglementaire, cognitif et normatif (Scott, 2008b). Certains auteurs, comme Meyer et Rowan (J.W. Meyer & Rowan, 1977), DiMaggio et Powell (DiMaggio & Powell, 1983) et Meyer et Scott (John W. Meyer & Scott, 1983) ont tenté de mettre l'accent sur les moyens par lesquels ces mécanismes institutionnels contraignent les structures organisationnelles et les activités. La dimension réglementaire réfère à un ensemble de règles et un système de sanctions qui contraignent le comportement des acteurs. La composante cognitive de l'influence institutionnelle réfère à un ensemble de

conceptions communes de la réalité sociale conduisant à un certain mode de comportements (DiMaggio & Powell, 1983). Berger et Luckmann ont montré comment des habitudes de penser ou de faire se transforment en institutions par un processus de « construction sociale de la réalité » (Berger, et al., 2006). La composante normative considère l'institution comme un ensemble de normes qui orientent le comportement des acteurs.

Dans le cadre de cette étude, la théorie néo-institutionnelle s'est révélée pertinente et féconde pour le domaine de la régulation des essais cliniques, notamment dans l'analyse de l'environnement et du rôle des acteurs. Dans un article antérieur, nous avons rapporté que les pouvoirs publics au Mali se soumettent en grande partie à l'environnement institutionnel, ce qui les empêche de jouer un rôle accru dans la régulation des essais cliniques. Or cet environnement s'est largement manifesté en termes de contraintes d'ordres réglementaires, cognitifs et normatifs (Maiga, Blais, et al., 2011). Les pouvoirs publics ont ainsi généralement fait le choix de s'abstenir en raison de ces pressions qui limitent leur potentiel de contrôle des essais cliniques. Cette situation est étroitement renforcée par la faible configuration du champ de régulation et le pouvoir relatif des autorités publiques en manque d'influence (Maiga, Lamothe, et al., 2011). Le contexte néo-institutionnel est proposé comme clé d'analyse pour nourrir la réflexion stratégique et suggérer des mécanismes de régulation des essais cliniques au Mali.

## **7.5. Analyse et identification des mécanismes de régulation des essais cliniques au Mali**

Le système de régulation des essais cliniques au Mali est très limité (Maiga, Lamothe, et al., 2011). Plusieurs facteurs jouent sur le fonctionnement de la régulation, y compris l'insuffisance de moyens humains, matériels et financiers. L'offre de renforcement des capacités de régulation des essais au Mali est faible dans le secteur public. Par exemple, les compétences de base, les institutions et les systèmes nécessaires à l'analyse et à la mise en œuvre de la régulation y sont peu disponibles et peu développés. Les administrateurs du secteur public connaissent très peu les exigences réglementaires des essais cliniques ou sont peu aptes à les vérifier étant donné leur manque d'expérience dans ce domaine.

Un des plus grands défis est que les questions réglementaires sont souvent hautement techniques, surtout pour les produits nouveaux et le développement des vaccins. Les pays en développement manquent souvent de l'expertise et l'expérience requises pour trancher ces questions (Brennan, et al., 2007). De plus, il y a un intérêt et un engagement limités au sein des pouvoirs publics maliens pour le renforcement et l'utilisation des compétences et des institutions aux fins de la régulation. Quant aux moyens logistiques, il n'échappait à aucun des groupes d'acteurs interrogés dans le cadre d'une publication antérieure, qu'ils sont d'une insuffisance cruelle chez les pouvoirs publics (Maiga, Lamothe, et al., 2011). Il en résulte de nombreuses déviations aux normes de régulation généralement reconnues, telles que l'absence de notification des changements aux protocoles, le démarrage des essais avant l'obtention des approbations réglementaires, la faible surveillance des essais par les



pouvoirs publics, y compris l'absence d'information sur la protection des droits des participants notamment en ce qui concerne les procédures de consentement (Maiga, Lamothe, et al., 2011).

Comme annoncé précédemment, notre démarche consiste à préciser le contexte institutionnel de la recherche clinique au Mali et à faciliter la capacité d'agence des pouvoirs publics. Pour y parvenir, nous suggérons quelques mesures sous trois types de vecteurs d'influence (réglementaires, normatifs, cognitifs-culturels). En référence à la théorie néo-institutionnelle, il convient de distinguer entre ces trois types de vecteurs lorsqu'on est amené à comprendre les systèmes de régulation des essais cliniques.

**Tableau 5 : Tableau sommaire des mécanismes d'amélioration préconisés pour la régulation des essais cliniques au Mali.**

	<b>Limites du cadre de régulation des essais cliniques</b>	<b>Solutions spécifiques</b>
<b>Pressions réglementaires</b>	Insuffisance du cadre légal	Élaboration du cadre législatif Changement de statut de l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR)
<b>Pressions normatives</b>	Faible intégration des normes internationales de régulation Insuffisance d'interactions entre les structures de contrôle	Mise en place de lignes directrices Développement de l'interaction entre les acteurs Rôle central de l'ANR
<b>Pressions cognitives-culturelles</b>	Faible capacité d'évaluation scientifique et réglementaire	Mécanismes de transfert des connaissances et de développement de capacités analytiques Collaboration internationale

### **7.5.1. Vecteurs réglementaires**

Des pressions réglementaires se sont dégagées des résultats de notre recherche (Maiga, Blais, et al., 2011). Elles résultent d'une insuffisance du cadre légal, de flous juridiques entourant la création des comités d'éthique. À l'exception d'une loi adoptée en 2009 (loi 2009/63/4L), le cadre législatif ne réglemente pas directement les essais cliniques. La réglementation actuelle, y compris la loi 2009/63/4L, ne précise pas le rôle des pouvoirs publics. De nombreuses insuffisances dans la régulation, y compris la faible implication de l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR) et l'absence d'inspection par les pouvoirs publics, semblaient être une conséquence de ces pressions réglementaires. La faible capacité des pouvoirs publics à s'approprier la régulation des essais cliniques et à l'intégrer dans leurs stratégies organisationnelles est liée à la faiblesse du contexte institutionnel. De nombreuses situations rendent compte de cette faiblesse, notamment l'absence de clarification des mandats, d'interdépendance et d'interactions entre les structures de contrôle, d'incitatifs et le manque d'autonomie et de structures adéquates (Maiga, Lamothe, et al., 2011).

De ce qui précède, deux mécanismes sont identifiés dans cette section, soit la modification du cadre législatif et de la structure de l'ANR. En ce qui concerne le premier type de mécanisme, la loi apparaît comme un mécanisme de régulation important, en particulier pour la création d'un environnement favorable à la recherche (Andanda Pamela, 2010). Le concept de la loi comme fondement de l'autorité dans les organisations est aujourd'hui largement accepté (Gortner, et al., 1994; Howlett, 2011). La loi et les règlements permettent de donner une légitimité publique aux autorités nationales de réglementation et visent à influencer le comportement des

acteurs afin de mettre en œuvre la régulation. La principale façon de contrôler l'action des services de l'administration publique est d'inscrire dans la loi les buts qu'ils doivent poursuivre (Gortner, et al., 1994).

Le cadre légal constitue la base de la mise en œuvre de la régulation puisque les dispositions réglementaires établies par l'État peuvent contraindre les institutions. C'est pourquoi dans les pays dont les organismes de régulation jouissent d'une grande réputation, il existe un ensemble de textes législatifs qui forment un corpus de principes régissant la manière dont les acteurs interagissent les uns avec les autres et avec l'État en ce qui concerne leurs responsabilités dans la conduite des essais cliniques. Une étude des tendances actuelles dans l'examen des essais cliniques révèle que les rôles et les responsabilités des divers intervenants dans le processus d'examen des essais cliniques doivent être clarifiés et mieux définis (Santé Canada, 2001).

Au Mali, avant la promulgation de la loi sur la recherche biomédicale en 2009, celles qui prévalaient n'incluaient pas de dispositions pour le contrôle des essais cliniques. Aussi, les dispositions de la loi n'accordent pas un mandat clair à l'ANR pour le contrôle des essais cliniques, ni ne précise les attributions des différentes structures, soit la Direction de la Pharmacie et du Médicament ou les différents comités d'éthique. Cette loi est un énoncé général de la protection des sujets de recherche.

Dès lors, un cadre législatif adopté par le Parlement est nécessaire pour donner les pouvoirs nécessaires à l'administration de réguler les essais cliniques. Ceci peut se faire par la mise à jour de la législation sur les médicaments pour prendre en compte les essais cliniques et élaborer des textes qui serviront de complément à la loi

2009 sur la recherche biomédicale. Des règlements établis sous l'autorité d'une nouvelle loi ou celle de 2009 modifiée (loi d'habilitation) sont à établir pour fixer les détails sur la façon dont les fonctions réglementaires doivent être exercées. Cette législation doit préciser le mandat de régulation des essais cliniques, clarifier et mieux définir les rôles et responsabilités des divers intervenants dans le processus d'examen et de surveillance.

Le deuxième type de mécanisme réfère à la structure organisationnelle de l'ANR, laquelle constitue un important vecteur d'influence réglementaire. Nous sommes d'avis que, pour améliorer l'efficacité et l'efficacite de l'ANR du Mali, il est nécessaire de changer sa structure. Historiquement, de nombreuses ANR en Afrique sont créées en tant qu'entité placée sous tutelle du Ministère de la Santé. Les organismes de ce type ont une faible indépendance car ils n'ont pas d'autonomie administrative et budgétaire. Ils ne peuvent, par exemple, recruter leur propre personnel, ni offrir des salaires suffisants pour attirer et retenir des experts qualifiés. Au contraire, ce modèle peut même entraîner une pénurie de personnel, la frustration et la démotivation, qui sont toutes reconnues comme des barrières à la régulation des essais cliniques au Mali (Maiga, Lamothe, et al., 2011).

Avec la maturation des systèmes de réglementation, certains pays s'éloignent de ce modèle et mettent en place une ANR, qui est un organisme autonome ou un organisme paraétatique avec ses propres structures de gestion (World Health Organization, 2010a). Il s'agit là de structures qui offrent l'autonomie nécessaire pour mobiliser des ressources financières, y compris par exemple de conserver les droits perçus sur les services rendus afin de pouvoir les utiliser à des fins propres. Il apparaît donc que l'érection de la DPM en organisme doté d'une autonomie de gestion

pourrait permettre un investissement accru de ressources, y compris des efforts de recrutement de personnel ainsi que la mise en place de mécanismes motivationnels pour renforcer les capacités institutionnelles de réglementation. Au vu de son statut actuel, la DPM ne jouit pas de la libre administration et de l'autonomie de gestion de ses ressources humaines et financières. De ce fait, elle réalise ses missions avec des contraintes budgétaires qui peuvent limiter ses performances.

### **7.5.2. Vecteurs normatifs**

Le vecteur normatif introduit une dimension prescriptive et évaluative qui confère des droits et des responsabilités et induit des comportements standardisés. De nombreuses études dans la littérature néo-institutionnelle montrent que la diffusion et le degré d'institutionnalisation de normes, pratiques et valeurs (largement acceptées et utilisées) affecte la capacité d'agence des acteurs (Tolbert & Zucker, 1996). Parsons nous inspire pour appuyer la dimension normative de la théorie institutionnelle. Dans la hiérarchie de sa théorie cybernétique, il avance que les facteurs de changement doivent remonter jusqu'au palier des symboles et des valeurs (Parsons, 1966). C'est là que se situent les forces de contrôle les plus puissantes. Par conséquent, si l'univers des valeurs n'est pas atteint par les tensions et n'est pas engagé avec les forces de changement, il est probable que les résistances au changement l'emporteront. C'est dans cet univers des valeurs que les nouveaux modèles doivent puiser leur inspiration. Ainsi, pour réformer le système et faire en sorte que les normes internationales servent de cadre à la nouvelle régulation des essais cliniques au Mali, il faut fondamentalement qu'elles soient institutionnalisées en valeurs qui guident le comportement des acteurs. Nos résultats de recherche

permettent de suggérer trois mécanismes : la mise en place de lignes directrices, le développement de l'interaction entre les acteurs et le rôle clé que devrait jouer l'ANR dans la surveillance réglementaire.

En premier lieu, la littérature médicale montre que la diffusion de lignes directrices peut contribuer à modifier les pratiques professionnelles (Beaulieu, Battista, & Blais, 2001). La diffusion de lignes directrices conduit à leur institutionnalisation, laquelle opère pour produire des compréhensions communes sur ce qui est approprié et ce qu'est un comportement qui a du sens (Tolbert & Zucker, 1996). Il faut remarquer que la mise en place de lignes directrices paraît nécessaire, plus particulièrement pour interpréter la législation et réduire la marge d'incertitude entourant le rôle des institutions. De même, elles peuvent aider les commanditaires et les investigateurs à se conformer à la réglementation en vigueur.

Cependant, pour que les autorités réglementaires œuvrent dans ce sens, elles doivent interpréter assez largement leur autorité sur la recherche clinique. C'est ce qu'a fait, par exemple, la FDA, pour pouvoir élaborer des règles détaillées et complètes, développer des capacités d'inspection afin de contrôler les investigateurs, les laboratoires et les Institutional Review Board (IRB) et même pour interroger des sujets humains participant aux essais cliniques (Carpenter, 2010). Notre étude montre qu'au contraire, les institutions actuelles sont largement décrites par les pouvoirs publics maliens en termes de contraintes, empêchant toute interprétation large de leur mission. Par exemple, les autorités réglementaires se réfèrent sans cesse à l'absence de textes législatifs pour expliquer l'absence de cadres d'action collectifs (Maiga, Blais, et al., 2011; Maiga, Lamothe, et al., 2011). À leur avis, leur action reste

subordonnée aux règles, aux ressources et aux freins émanant des cadres institutionnels (Maiga, Lamothe, et al., 2011).

Pour l'élaboration de lignes directrices de régulation des essais cliniques, le Mali, à l'instar d'autres pays en développement qui y ont vu une expérience positive, peut utiliser comme document de base les textes internationaux ou ceux d'autres organismes de réglementation. Par exemple, la Tanzanie qui a révisé son cadre réglementaire sur la base des lignes directrices de Santé Canada et de la Communauté de développement d'Afrique australe (SADEC), a estimé que ce cadre est tellement complet qu'il a permis à l'ANR de ce pays d'exercer son mandat sans aucune difficulté (World Health Organization, 2009). Ainsi, l'introduction de normes, règlements et recommandations émanant d'autres organismes, comme l'OMS, l'ICH, l'EMA, paraît bien opportun.

En deuxième lieu, nous rapportons, dans une publication antérieure, l'insuffisance d'interactions entre les structures (Maiga, Lamothe, et al., 2011). Il apparaît qu'une plus grande interaction et une meilleure coordination entre les différentes institutions de régulation, particulièrement les comités d'éthique et la Direction de la Pharmacie et du Médicament, devraient avoir pour effet de créer des synergies pour accélérer la mise en œuvre des mécanismes. Pour atteindre les objectifs communs, les institutions ont besoin de travailler ensemble tout en gardant leur autonomie de décision. Il faut donc faire en sorte que ces deux entités convergent et faire mieux articuler leurs mécanismes d'actions. Par exemple, il est essentiel de mettre en place des mécanismes de partage de l'information, dans le strict respect des règles de confidentialité, notamment pour favoriser des interactions positives entre toutes les autorités réglementaires nationales.

Finalement, pour que le système fonctionne, l'ANR devrait elle même inspecter et surveiller les comités d'éthique, les investigateurs et les autres personnes impliquées. Les autres structures, y compris les comités d'éthique et les moniteurs ou les comités de surveillance et de suivi, ne peuvent remplacer l'ANR qui joue le rôle de gardien du marché malien des produits pharmaceutiques. Son pouvoir de veto sur l'importation des médicaments ou de disqualification des professionnels pourrait servir d'incitatifs aux firmes pharmaceutiques et aux chercheurs à se conformer aux réglementations et aux normes éthiques rigoureuses.

### **7.5.3. Vecteurs cognitifs-culturels**

Les institutionnalistes considèrent que les processus cognitifs-culturels jouent un rôle crucial dans la diffusion institutionnelle, dans la mesure où celle-ci impliquerait des phénomènes de théorisation ou d'objectivation, capables de produire ou de contribuer à la création de mouvements d'identification et de consensus (Lounnas, 2004). Deux types de mécanismes de changement des processus cognitifs sont cités dans la littérature, notamment les vecteurs intellectuels (livres, articles, discours) et les vecteurs professionnels consistant en l'utilisation de techniques (Mauro Guillen, 1994, cité par Lounnas, 2004).

Un des principaux moyens à mettre en œuvre est de créer des mécanismes de transfert des connaissances et de développement de compétences analytiques. Ceci consiste, tout d'abord, à mettre en place des programmes appropriés d'éducation et de formation (World Health Organization, 1995a). Il faudrait, par exemple, fournir au personnel les connaissances permettant d'évaluer les procédures à toutes les étapes de développement, de fabrication et de contrôle des substances actives pour apprécier le



dossier CFC (Chimie, fabrication et contrôle) préalable à l'essai clinique (Curran, 2010). L'acquisition d'autres compétences s'avère nécessaire, notamment pour permettre aux pouvoirs publics d'évaluer et d'inspecter chaque protocole de recherche tant pour les questions de protection et de respect des sujets humains que pour des questions de qualité de la recherche (Carpenter, 2010). En fait, de nombreux cours sont offerts à l'international sur la conduite des essais cliniques, en particulier en éthique de la recherche. Cependant, leur popularité au Mali est très faible, notamment parce qu'ils sont donnés en anglais, ce qui constitue une barrière pour les fonctionnaires dont la langue de travail est le français.

Dans la catégorie des techniques visant le renforcement des capacités cognitives et culturelles, il faut citer l'établissement de relations de collaboration des pouvoirs publics avec les principaux partenaires du secteur (OMS, autorités réglementaires de pays industrialisés comme la FDA des Etats-Unis, Santé Canada, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), des experts d'institutions diverses y compris universitaires). Ceci peut offrir des perspectives de renforcement des compétences, d'alignement aux normes internationales et aider à l'évaluation et à l'inspection des essais cliniques. Les organismes comme la FDA et l'EMA peuvent travailler directement avec les ANR ou les réseaux de réglementation comme le réseau africain de réglementation des vaccins (AVAREF) dont le Mali est membre.

La nécessité de la coopération internationale et du réseautage entre autorités de réglementation est généralement reconnue comme un mécanisme important de surveillance des essais cliniques (European Medicines Agency, 2011). Ceci permet de réduire la duplication des efforts et d'améliorer la portée de la surveillance (Ibid). Ces mesures contribuent à améliorer l'efficiency et l'efficacité des processus et renforcer

le cadre de réglementation des essais cliniques. Par exemple, des revues et inspections conjointes d'essais cliniques facilitées par des experts indépendants recrutés par l'OMS se sont avérées être une forme stratégique de collaboration en région africaine entre les ANR et les comités d'éthique des pays cibles (Maiga, et al., 2009a). Elles ont permis d'améliorer la qualité de l'évaluation, d'éliminer les délais indus dans le processus d'approbation et de renforcer les compétences des ANR et des comités d'éthique de la recherche.

En outre, de nombreuses questions réglementaires sont d'ordre hautement technique, nécessitant une grande expérience d'évaluation des dossiers chimique et de fabrication, des dossiers cliniques et d'inspection de sites, ce qui manque chez les pouvoirs publics maliens. Dans ces domaines, les agences réglementaires expérimentées peuvent être d'un appui important. Il est possible ainsi, par l'OMS, de bénéficier de l'expertise de ces organismes. Il en est de même pour le renforcement des compétences et des capacités relatives à l'évaluation de ces produits. Cela s'inscrit dans la mission de l'OMS, dont un des objectifs stratégiques est de « renforcer les capacités des autorités nationales de réglementation ».

Par exemple, lorsqu'il s'agit d'un nouveau médicament expérimental fabriqué en Europe et destiné à une utilisation dans des pays en développement mais pas sur le marché européen, les pays en développement ont la possibilité d'utiliser les services d'expertise réglementaire de l'EMA pour évaluer sa pureté, son innocuité et son efficacité. En effet, l'article 58 du règlement 726/2004 de la Commission Européenne prévoit un mécanisme par lequel l'EMA peut donner une opinion scientifique dans le cadre de sa coopération avec l'OMS, pour l'évaluation de certains médicaments à usage humain, notamment ceux destinés exclusivement aux marchés extérieurs à la

communauté européenne. A cet effet, une demande doit être soumise à l'EMA conformément aux dispositions de l'article 6. Le Comité des médicaments à usage humain, peut, après consultation de l'OMS, émettre une opinion scientifique conformément aux articles 6 à 9 (European Medicines Agency/CHMP, 2005).

En bref, le Mali peut faire siennes de nombreuses approches d'appui réglementaire de l'OMS, qui peuvent être soit un appui technique direct, soit une collaboration facilitée avec d'autres organismes de réglementation sur différentes activités de réglementation.

## 7.6. Conclusion

La régulation des essais cliniques pose un véritable défi au Mali, pays qui dispose en ce moment d'une faible capacité réglementaire. Néanmoins, nos données et analyses montrent qu'il y a un décalage important entre ce qu'il est possible de faire et ce qui est fait réellement. Le pays mobilise peu de mécanismes pour renforcer la régulation des essais cliniques. Ce dont on a besoin c'est d'une réelle volonté politique pour mettre en œuvre un plan d'action soutenu par la coopération internationale afin d'exploiter les connaissances et mettre en place un système pour protéger la santé, la sécurité et le bien-être des sujets humains et garantir la validité et l'exactitude des résultats de recherche.

Un plan d'action pour le renforcement de la régulation des essais cliniques au Mali devrait prendre en compte les considérations suivantes :

1. *Commencer par renforcer le bassin de capital humain.* Ce n'est qu'avec un personnel motivé, ayant le savoir faire dans la conception, la mise en œuvre et la surveillance des essais cliniques et bénéficiant des ressources

nécessaires, que le Mali pourra profondément réformer le système. Il est difficile de renforcer les institutions de régulation en mettant uniquement en avant la mise en œuvre d'activités de régulation.

2. *Chercher à préciser et renforcer le contexte institutionnel* dans lequel travaillent les fonctionnaires car un personnel qualifié ne sera mis à contribution de manière optimale que dans un contexte organisationnel favorable. Lorsque les organisations dans lesquelles travaille le personnel présentent de grandes faiblesses, telles que l'absence d'une mission claire, des structures ou systèmes inadéquats ou souffrent d'un manque d'autonomie et d'incitatifs adéquats, il est fort probable que le personnel, même s'il est bien formé, ne soit pas productif ou motivé.
3. *Les autorités réglementaires doivent jouer un rôle proactif*, en saisissant les opportunités de coopération, y compris les occasions de renforcement de capacités et en œuvrant à renforcer les synergies avec l'OMS et d'autres organismes de réglementation tels que l'EMA, la FDA et Santé Canada.

Finalement, les mécanismes suggérés dans le cadre de ce travail ne représentent pas l'exhaustivité des moyens possibles pour améliorer la régulation des essais cliniques. Les autorités nationales pourront aussi avoir recours à nombre d'autres mesures pour atteindre les objectifs de régulation. On peut citer, par exemple, au titre des mesures non réglementaires moins structurés, la mise en œuvre de mesures incitatives, de campagnes d'éducation populaire ou d'autres types d'interventions sur la culture qui encouragent ou découragent certains comportements ou gestes.

## Références

- Andanda Pamela 2010. "The role of law in the regulation of HIV-vaccine research in South Africa and Kenya." *African Journal of AIDS Research* 9(3): 249-259.
- Beaulieu, M.-D., R.-N. Battista, et al. 2001. "À propos de l'«Evidence-based médecine» " *Ruptures, revue transdisciplinaire en santé* 7(2): 120-134.
- Beecher, H. K. 2001. "Ethics and clinical research." *Bulletin of the World Health Organization* 79(4): 367.
- Benatar, S. R. 2000. "Avoiding exploitation in clinical research." *Camb Q Health Ethics* 9: 562-565.
- Berger, P. L., T. Luckmann, et al. 2006. *La construction sociale de la réalité*. Paris, Armand Colin.
- Brennan, M. J., U. Fruth, et al. 2007. "Development of new tuberculosis vaccines: a global perspective on regulatory issues." *PLoS Medicine / Public Library of Science* 4(8): e252.
- Carpenter, D. P. 2010. *Reputation and power : organizational image and pharmaceutical regulation at the FDA*. Princeton, Princeton University Press.
- Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique du Ministère de l'Économie de l'Industrie et du Commerce, et al. 2007. Enquête Démographique et de Santé du Mali 2006 (EDSM IV). M. Calverton, USA: CPS/DNSI et Macro International Inc.
- Corrigan, O. P. and B. Williams-Jones 2006. "Pharmacogenetics: the bioethical problem of DNA investment banking." *Studies in History & Philosophy of Biological & Biomedical Sciences* 37(3): 550-565.
- Curran, J. 2010. "Regulatory affairs: requirements and expectations". *Active pharmaceutical ingredients : development, manufacturing, and regulation*. S. Nusim. New York, Informa Healthcare: 107-129.

- DiMaggio, P. J. and W. W. Powell 1983. "The iron cage revisited: Institutional isomorphism and collective rationality in organizational fields." *American Sociological Review* 48(2): 147-160.
- European Medicines Agency 2011. International workshop. Meeting Report. Draft reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing-authorisation applications to the EMA.
- European Medicines Agency/CHMP 2005. Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the community.
- FDA 2006. "Strengthening the regulation of clinical trials and bioresearch monitoring." *FDA Consumer* 40(6): 35.
- Glickman, S. W., J. G. McHutchison, et al. 2009. "Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research." *N Engl J Med* 360(8): 816-823.
- Gortner, H. F., J. Mahler, et al. 1994. *La gestion des organisations publiques*. Sainte-Foy, Presses de l'Université du Québec.
- Gouvernement du Mali 2002. Cadre stratégique de lutte contre la pauvreté.
- Howlett, M. P. 2011. *Designing public policies : principles and instruments*. London ; New York, Routledge.
- Lounnas, R. 2004. "Théorie des institutions et applications aux organisations." *Cahier de recherche* 04(01).
- Maiga, D., B. D. Akanmori, et al. 2009. "Joint reviews and inspections: Strategic forms of collaboration for strengthening the regulatory oversight of vaccine clinical trials in Africa." *Vaccine* 28(2): 571-575.
- Maiga, D., B. D. Akanmori, et al. 2009. "Regulatory oversight of clinical trials in Africa: progress over the past 5 years." *Vaccine* 27(52): 7249-7252.
- Maiga, D., Blais, R., Lamothe, L., & Williams-Jones, B. (2011). Enjeux de la régulation des essais cliniques au Mali. *Sciences sociales et santé, Soumis*.
- Maiga, D., L. Lamothe, et al. 2011. "Facteurs influençant la régulation des essais cliniques au Mali." *Gouvernance* 8(1): 36-51.

- Mathieu, M. P. and C.-P. Milne 2008. *New drug development : a regulatory overview*. Waltham, MA, Parexel International Corp.
- Meyer, J. W. and B. Rowan 1977. "Institutionalized organizations: Formal structure as myth and ceremony." *American Journal of Sociology* 2(83): 340-363.
- Meyer, J. W. and W. R. Scott 1983. *Organizational environments : ritual and rationality*. Beverly Hills, Sage.
- Miles, M. B. and A. M. Huberman 2003. *Analyse des données qualitatives*. Paris, De Boeck Université.
- Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne 2001. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
- Parsons, T. 1966. *Societies : evolutionary and comparative perspectives*. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall.
- Petryna, A. 2007. "Clinical Trials Offshored: On Private Sector Science and Public Health." *BioSocieties* 2: 21-40.
- Santé Canada 2001. Règlement modifiant le règlement sur les aliments et drogues (Annexe 1024 - Essais cliniques). Ottawa.
- Santé Canada 2004. Rapport sommaire des inspections d'essais cliniques réalisées en 2003 et 2004. Ottawa.
- Scott, W. R. 2008. *Institutions and organizations : ideas and interests*. Thousand Oaks, Calif., Sage Publications.
- Tolbert, P. S. and L. G. Zucker 1996. "Institutionalization of institutional theory". *Handbook of organization studies*. C. Hardy, W. R. Nord and S. Clegg. London ; Thousand Oaks, Sage Publications: 175-190.
- World Health Organization 1995. Capacity building for health sector reform. S. Paul. Geneva, World Health Organization.
- World Health Organization 1995. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, volume 850 Annexe 3. Geneva, World Health Organization.

World Health Organization 2009. Fourth meeting of the African vaccine regulatory forum (AVAREF), Abuja, Nigeria, 21-25 September 2009, World Health Organization.

World Health Organization 2010. Assessment of medicines regulatory systems in sub-saharan African countries. An overview of findings from 26 assessments reports.

World Medical Association General Assembly 2008. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Seoul.



## **Chapitre 8 : Discussion générale**

Depuis au moins deux décennies nous assistons à une croissance phénoménale du nombre et de la proportion d'essais cliniques menés dans les pays en développement. Ces essais sont en grande partie des projets de recherche des pays industrialisés. Ces derniers externalisent ainsi les différentes phases d'essais cliniques en raison, entre autres, des coûts de réalisation moins élevés, d'exigences réglementaires moins contraignantes et d'un raccourcissement des délais de développement et de commercialisation de nouveaux médicaments. Le Mali est une des destinations de choix des essais cliniques en Afrique, probablement pour ces raisons mais aussi grâce à l'expérience de ses centres de recherche dans la conduite d'essais cliniques et de leur bonne dotation en équipements. De plus, depuis 2005, le Mali prend activement part à nombre d'activités initiées par l'OMS en vue de renforcer les autorités nationales de réglementation des pays africains. Cependant, le pays a un cadre de réglementation très limité pour la surveillance des essais cliniques. Ceci menace la sécurité des sujets de recherche et l'intégrité des données cliniques. Il convenait donc d'étudier le cas du Mali pour comprendre la régulation des essais cliniques en Afrique.

### **8.1. Synthèse des résultats**

Pour améliorer la situation, la présente étude avait pour objectif d'analyser et comprendre les comportements des acteurs (organisations et individus) la régulation des essais cliniques au Mali. Les objectifs spécifiques étaient de :

- (i) décrire le processus de régulation des essais cliniques et identifier les enjeux qui en découlent;

- (ii) identifier les obstacles et les facteurs facilitant la mise en place de mécanismes appropriés de régulation des essais cliniques ;
- (iii) proposer pour le Mali des approches en matière de régulation des essais cliniques en s'appuyant sur les spécificités du contexte national de régulation, la littérature en politique publique de santé et les pratiques exemplaires d'autres pays.

La théorie néo-institutionnelle a été mise à contribution pour atteindre ces objectifs. Les résultats de la recherche portent sur trois grands thèmes, qui ont fait l'objet de trois articles : les enjeux de la régulation (soumis à la revue *Sciences sociales et santé*), les facteurs qui influencent la régulation (publié dans la *Revue Gouvernance*, 2011) et les mécanismes de régulation appropriés pour le Mali (soumis à la revue *Santé publique*).

En ce qui concerne **le premier thème** (premier article), il contribue à dresser le portrait de la situation, y compris à des fins administratives. Il élucide la coexistence de différents circuits d'approbation des essais cliniques. Il montre le besoin crucial de mettre en place un système harmonieux de régulation pour assurer la protection de la santé, de la sécurité et du bien-être des sujets de recherche et générer des résultats crédibles et valides. Il contribue, en ce sens, à l'avancement des connaissances. En effet, les résultats montrent la présence de nombreux enjeux, traduisant un manque de régulation par les pouvoirs publics.

La coexistence de quatre scénarios d'approbation des essais cliniques illustre bien l'inconsistance des mécanismes. Le circuit d'approbation et de déroulement des essais cliniques au Mali se présente notamment sous quatre variantes, soit le démarrage de l'essai :

- 1) dès l'obtention d'une approbation éthique;
- 2) après l'approbation éthique et l'obtention de l'autorisation d'importation des médicaments expérimentaux;
- 3) après l'approbation éthique, l'autorisation d'importation des médicaments expérimentaux et la soumission de la demande d'approbation réglementaire;
- 4) après l'approbation éthique, l'approbation réglementaire de conduite de l'essai et l'obtention de l'autorisation d'importation des médicaments expérimentaux.

Tout comme l'absence d'inspection des essais cliniques, cette diversité des circuits traduit également cet engagement limité des pouvoirs publics. Ces situations sont le reflet d'une situation de forte incertitude dans la régulation des essais cliniques au Mali. Ceci s'expliquerait par le fait que les autorités publiques sont confrontées, en référence à la théorie néo-institutionnelle, à des pressions réglementaires, cognitives et normatives.

Les pressions réglementaires résultent d'une insuffisance du cadre légal et de flous juridiques entourant la création des comités d'éthique. À l'exception d'une loi adoptée en 2009 (loi 2009/63/4L), le cadre législatif ne réglemente pas directement les essais cliniques. La réglementation actuelle, y compris la loi 2009/63/4L, ne précise pas le rôle des pouvoirs publics. L'absence d'inspection des sites d'essais cliniques par les autorités de réglementation semble en être une conséquence, de même que le manque de ressources. Les pouvoirs publics préfèrent s'abstenir en raison de ces pressions réglementaires qui limitent leur potentiel de contrôle des essais cliniques.

Les pressions normatives résultent de l'influence exercée par les groupes de recherche pour hiérarchiser, sinon définir les normes. Par exemple, la notion de confidentialité dans la recherche clinique a été comprise uniquement comme l'obligation pour les régulateurs de protéger les données du protocole et de la brochure de l'investigateur pour préserver la propriété intellectuelle des promoteurs. Or, le focus sur le droit à la confidentialité laissait les comités d'éthique à l'état d'objet de domination des chercheurs, empêchés de rendre l'information accessible à de tierces personnes, y compris les autorités sanitaires. Ceci affecte le processus de revue et ne contribue pas, au delà de la confidentialité commerciale, à garantir la protection de la santé publique et la sécurité. Cette situation a été rendue possible par l'implication de premier plan des chercheurs dans la formation des autres acteurs du champ de régulation des essais cliniques. Par ce mécanisme, ils réussissent à diffuser des standards d'actions. Toutefois, l'appui de l'OMS a eu des influences normatives qui ont conduit à terme à une amélioration du processus d'approbation des essais cliniques. En dépit du renforcement par l'OMS, les résultats montrent que le rôle de ces influences a été limité car l'Autorité nationale de réglementation s'engage peu dans la régulation des essais cliniques.

Enfin, certains types de croyances véhiculées dans l'environnement des essais cliniques au Mali ont eu pour effet d'exercer des pressions cognitives sur les pouvoirs publics. Par exemple, leur faible implication dans le contrôle des essais résulterait en partie d'une certaine persuasion que les essais menés au Mali respectent les normes élevées de qualité, de sécurité et de protection des sujets. Ceci trouve sa justification dans le fait que les groupes de recherche ont fait valoir qu'en travaillant avec des institutions de calibre international, comme les *National Institutes of Health* des

États-Unis, leurs essais sont sous contrôle de la FDA. L'interprétation restrictive de la confidentialité, qui occulte la protection de l'intérêt des sujets de recherche au profit de celle des commanditaires dont les découvertes sont à protéger à tout prix, rend également compte de ce type de pression. Or, l'invocation quasi permanente du concept de confidentialité a eu pour effet de limiter la capacité de régulation.

Au-delà des différentes pressions qui pèsent sur la régulation des essais cliniques, le fait que les chercheurs opèrent en tant qu'agents prédominants de l'environnement des essais cliniques dénote d'une régulation limitée. Ces résultats indiquent également que dans un contexte de régulation émergeant, d'autres acteurs, plutôt que les pouvoirs publics, pourraient occuper un rôle central.

**Le deuxième thème** (deuxième article) porte sur les obstacles et les facteurs facilitant la mise en place de mécanismes appropriés de régulation des essais cliniques. Les résultats montrent qu'une multitude de facteurs influencent la régulation, dont la plupart sont des obstacles. Les principaux obstacles sont l'insuffisance d'interactions entre les structures de contrôle, l'absence d'incitatifs, l'insuffisance du cadre légal de réglementation, les capacités scientifiques limitées auprès des pouvoirs publics, un accès limité à l'information essentiellement en anglais, la faible priorité des essais cliniques au niveau des autorités, la dépendance financière des services de contrôle et l'ascendance des groupes de recherche sur les autres acteurs. En référence à la théorie néo-institutionnelle qui constitue notre cadre d'analyse, nous les avons synthétisés en cinq groupes répartis entre deux sphères d'influence. L'analyse montre combien ces deux sphères influencent négativement la régulation, notamment : 1) la faible structuration du champ de régulation due à un *faible degré d'interactions, une absence de structure de coordination, d'informations*

*mutuelles et de conscience dans la constitution des interdépendances*; 2) les positions relatives des acteurs impliqués dans la construction du champ de régulation se manifestant par une *faible autorité des pouvoirs publics et l'ascendance des groupes de recherche*.

Il en résulte un besoin de restructuration du champ organisationnel et de renforcement de la position des pouvoirs publics. L'étude soutient qu'une théorie de la régulation des essais cliniques dans les pays en développement doit chercher à préciser le contexte institutionnel dans lequel chacun des groupes d'acteurs peut exercer une influence. Elle implique également qu'on puisse établir qui contrôle et qui doit contrôler l'environnement. Pour pouvoir changer les choses, le troisième thème se penche sur cette question.

**Le troisième thème** (troisième article) propose une approche permettant de bien réguler les essais cliniques au Mali. Ceci vise à s'assurer que les essais cliniques préservent les droits et le bien-être des participants ainsi que la validité et l'intégrité des résultats. La proposition entend permettre au Mali de s'aligner sur les normes internationales de régulation des essais cliniques. Elle prend en considération les défis auxquels est confronté le pays en la matière, notamment son niveau de performance très limité pour mettre en œuvre les principes de régulation généralement reconnus. Ceci inclut l'absence des compétences de base, des institutions et des systèmes nécessaires à l'analyse et à la mise en œuvre de la régulation. L'approche retenue a montré qu'il est possible de mobiliser plusieurs mécanismes, qui se résument comme suit :

**Vecteurs réglementaires :**

- Élaboration d'un cadre législatif pour donner les pouvoirs nécessaires à l'administration de réguler les essais cliniques. Ce mécanisme prévoit également d'assigner à l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR) un rôle central.
- Modification du statut actuel de l'ANR pour créer les conditions d'un fonctionnement propice. Il s'agit de la doter de l'autonomie de gestion nécessaire pour lui permettre de décider de l'investissement des ressources. Ceci inclut ses choix de recrutement de personnel ainsi que la mise en place de mécanismes motivationnels pour renforcer les capacités institutionnelles de réglementation.

**Vecteurs normatifs :**

- Ce qu'ont montré de nombreuses études dans la littérature néo-institutionnelle, c'est que la diffusion et le degré d'institutionnalisation de normes, pratiques et valeurs (largement acceptées et utilisées) affectent la capacité d'agence des acteurs (Tolbert & Zucker, 1996). L'analogie avec la régulation des essais cliniques est qu'il faut faire en sorte que les normes internationales soient institutionnalisées en valeurs qui influencent le comportement des acteurs. Trois mécanismes sont préconisés à cet effet : la mise en place de lignes directrices, le développement de l'interaction entre les acteurs (en particulier l'ANR et les comités d'éthique) et le rôle clé que devrait jouer l'ANR dans la surveillance réglementaire.

**Vecteurs cognitifs-culturels :**

- Instauration de mécanismes de transfert des connaissances et de développement de compétences analytiques. Ceci passe par la mise en place

de programmes appropriés d'éducation et de formation des personnes en charge de l'évaluation et du contrôle des essais cliniques, notamment les membres de l'ANR et des comités d'éthique.

- Collaboration internationale, notamment avec l'OMS et des organismes de réglementation tels que l'EMA, la FDA et Santé Canada. Ceci peut offrir des perspectives de renforcement des compétences, d'alignement aux normes internationales et aider à l'évaluation et à l'inspection des essais cliniques.

Notre étude soutient que la régulation des essais cliniques doit prendre en compte ces trois piliers qui, selon Scott, permettent d'assurer l'assise de toute institution (Scott, 2008b). Or, comme le dit Giddens, les institutions par définition sont les caractéristiques les plus durables de la vie sociale donnant la solidité des systèmes sociaux dans le temps et l'espace (Giddens, 1984). Les travaux du courant néo-institutionnel expliquent cette caractéristique des institutions par des processus mis en marche par les éléments réglementaires, normatifs et cognitifs-culturels, lesquels agissent comme des fibres élastiques qui guident le comportement et résistent au changement (Scott, 2008a). Les caractéristiques du contexte malien de régulation et la littérature consultée font appel aux mécanismes que nous venons d'énumérer.

Les résultats dans leur ensemble montrent que la régulation des essais cliniques au Mali est très embryonnaire et qu'il y a un besoin réel de la renforcer. Dans la mesure où les pouvoirs publics ne sont pas pleinement engagés dans la régulation des essais cliniques, il y a une crainte raisonnable que ces essais ne garantissent pas les droits et la sécurité des sujets de recherche. Une plus grande



implication de l'ANR paraît nécessaire pour s'assurer du respect des normes et des règlements, en particulier l'application des BPC régissant la conduite des essais cliniques. Plus haut, dans la revue de la littérature, nous mentionnons l'exemple de la Tanzanie et de l'Ouganda, deux pays qui font partie de ceux qui semblent le mieux avoir réussi à renforcer leur système de régulation des essais cliniques. Ceci s'expliquerait en partie par leur proactivité à saisir les opportunités de coopération avec d'autres organismes, soit l'OMS et l'EDTCP. Pour améliorer la régulation des essais cliniques, l'étude indique que de nombreuses possibilités s'offrent au Mali et passent par la restructuration du champ organisationnel et le renforcement des pouvoirs publics.

Par ailleurs, il y a très peu d'études qui examinent les mécanismes de régulation des essais cliniques en Afrique, notamment les enjeux liés aux rôles des acteurs individuels et organisationnels, leurs interactions ou encore les facteurs qui influencent la régulation. De plus, les débats courants sur l'éthique de la recherche dans les pays en développement portent sur le consentement éclairé, les standards de soins, la revue éthique et la justice distributive (Chima, 2006). Ainsi, on manque d'information sur l'environnement réglementaire et sur les façons d'améliorer la régulation des essais cliniques en Afrique et dans d'autres pays en développement. La plupart des études disponibles portent sur les activités des comités d'éthique en ce qui concerne leurs procédures ou les défis auxquels ils font face. Le rôle des autres acteurs dans le contrôle des essais cliniques, y compris l'autorité nationale de réglementation, n'est pratiquement pas étudié. La littérature concernant le fonctionnement des comités d'éthique montre, à l'instar de notre étude, plusieurs

faiblesses qui affectent ces structures. On peut citer, entre autres, la formation inadéquate des membres, le manque de financement et de logistiques nécessaires à la revue éthique des protocoles de recherche (Kass, et al., 2007; Nyika, et al., 2009).

Même si ces faiblesses ne sont pas exclusives aux pays en développement, elles leur posent des préoccupations particulières, dont l'indépendance des comités d'éthique. La pauvreté du contexte africain est en soi une menace pour l'indépendance des acteurs dans la mesure où elle peut aveugler les chercheurs, les participants et les comités d'éthique à l'égard des problèmes survenant au cours d'essais cliniques qui leur procurent des emplois, des médicaments ou du prestige (Kilama, 2003).

## **8.2. Contributions de la recherche**

Cette étude peut enrichir la compréhension actuelle de la nature et du contenu du travail institutionnel. En premier lieu, elle montre que même dans un secteur aussi bien encadré par des normes réglementaires internationales, comme les expérimentations sur les humains, des acteurs autres que les pouvoirs publics, qui ne devraient apparemment avoir d'autre choix que le respect de ces normes généralement reconnues, font un travail institutionnel important. Ces acteurs, notamment les groupes de recherche, utilisent au moins trois types de stratégies pour influencer les processus réglementaires (article 1), à savoir : la légitimation; la maîtrise des connaissances et de l'information; et enfin l'exploration des failles et l'exploitation des avantages. L'examen de telles caractéristiques permet d'étendre la portée du travail institutionnel et d'enrichir les points de vue actuels sur la théorie

néo-institutionnelle, plus particulièrement en ce qui concerne l'entrepreneuriat institutionnel.

Deuxièmement, nos résultats apportent une contribution aux débats théoriques sur les possibilités d'actions stratégiques en fonction du degré de structuration du champ. De ce point de vue, l'étude est, à notre connaissance, la première portant sur les stratégies par lesquelles des groupes d'acteurs œuvrant dans le champ des essais cliniques s'organisent pour influencer la régulation des essais. À l'instar de DiMaggio (1988), Fligstein (1997) ou encore Philips et al. (2000), notre étude montre que les possibilités d'une action stratégique existent quand le champ organisationnel n'est pas structuré. D'autres institutionnalistes suggèrent le contraire. Par exemple, Beckert (1999) soutient que quand les champs organisationnels sont relativement très institutionnalisés l'action stratégique a un potentiel d'occurrence.

Troisièmement, les résultats montrent par ailleurs que la plupart des problèmes de fond en matière de régulation relèvent d'un besoin de restructuration du champ organisationnel et de renforcement de la position des pouvoirs publics. En conséquence, une théorie de la régulation des essais cliniques dans les pays en développement : 1) doit chercher à préciser le contexte institutionnel dans lequel chacun des groupes d'acteurs peut exercer une influence; 2) implique qu'on puisse établir qui contrôle et qui doit contrôler l'environnement.

La thèse traite d'une question qui a des répercussions importantes au moins sur la santé d'une partie de la population, notamment les sujets humains participant à des essais cliniques. Elle ne s'y limite pas, en réalité, car l'approbation des médicaments a un impact sur la santé de l'ensemble de la population après leur mise sur le marché. Or, celle-ci passe par la confiance qu'on accorde à des données

d'essais cliniques qu'on suppose bien contrôlées par les autorités compétentes. De plus, la thèse traite d'un sujet qui a fait l'objet de peu d'études. Il se distingue donc par le choix du cas et par le fait même, par l'originalité de son terrain. Les articles, nous semble-t-il, contiennent une valeur empirique indéniable. Ils apportent un éclairage sur la régulation des essais cliniques dans un pays en développement, le Mali. Le choix de ce pays est également justifié. Le lectorat pourra ainsi prendre connaissance d'une monographie au sujet de la régulation des essais cliniques dans un contexte de pays en développement. Enfin, la thèse identifie des caractéristiques du champ de la régulation des essais cliniques au Mali permettant d'enrichir et d'affiner le travail institutionnel dans un pays en développement.

### **8.3. Limites de l'étude**

Cette étude comporte, comme toute recherche, certaines limites qu'il convient de passer en revue. Une des limites de l'étude tient au fait que nous avons étudié un seul cas. Ceci rend impossible la comparaison avec d'autres cas pour lesquels le même cadre théorique aurait pu être éprouvé. Eisenhardt explique l'avantage d'avoir des cas multiples comme suit : « *multiple cases are a powerful means to create theory because they permit replication and extension among individual cases* » (Eisenhardt, 1989, p. 620). Cependant, ce même auteur, dans un autre article, insiste sur le fait que le principal critère qui devrait préoccuper les chercheurs est la rigueur méthodologique et que finalement les différences entre les études de cas multiples et les études de cas unique, sont moins importantes que les similarités pouvant exister entre elles (Eisenhardt, 1991).

Nous n'avons pas fait de triangulation théorique, ce qui constitue une limite. Toutefois, Miles et Huberman en citant Miller (1983), font remarquer que la triangulation théorique s'avère assez problématique (M. B. Miles & Huberman, 2003). Ils relèvent, par exemple, que la triangulation théorique s'avère difficilement pertinente si deux théories incompatibles prédisent le même résultat et que ceci est ensuite découvert.

Une autre limite est liée au fait que nous n'avons pas jugé nécessaire d'inclure des sujets de recherche parmi les personnes à interviewer. Cependant, dans le contexte du Mali, les sujets sont peu informés de la question des essais cliniques, du type de fonctionnement de l'administration et des mécanismes régulateurs. Pour cela leur contribution au développement d'un système de régulation risquait d'être marginale. Elle aurait été davantage utile si l'on investiguait par exemple les modalités de mise en œuvre des procédures réglementaires, en particulier celles se rapportant à l'opérationnalisation des essais et à l'enrôlement des sujets humains.

Une des limites de l'étude est que parmi nos propositions de mécanismes, plusieurs paraissent s'inspirer des normes de l'*International Conference on Harmonization* (ICH). La création de l'ICH reflétait le besoin de rationaliser les différentes étapes du processus de développement de nouveaux médicaments, tel que le ressentaient l'industrie de la recherche et certains gouvernements. En conséquence, certaines critiques prétendent que l'ICH a abouti à un programme motivé par l'industrie, que les organes de réglementation tendent à accepter comme un fait accompli. Des commentaires semblables, bien que peu fondés, font état de l'impression que les universitaires, les scientifiques et la profession médicale ne sont

pas suffisamment consultés. Par ailleurs, les avantages que les normes rigoureuses de l'ICH apportent en matière de régulation des essais cliniques n'ont pas encore été démontrés. De plus, les coûts induits pour les fabricants qui se conforment à ces normes, sont considérables. Cela pourrait poser un problème si les lignes directrices sont destinées à une application à des projets d'essais cliniques d'ampleur modeste.

Toutefois, la tendance de nombreux pays à considérer les lignes directrices de l'ICH comme des normes internationales de référence, semble confirmer la pertinence d'un tel système. De plus, il nous semble que pour le Mali, et vraisemblablement pour nombre de pays en développement, l'adoption de certains outils de l'ICH constituerait une évolution nécessaire. Il convient cependant, de notre point de vue, avant de faire usage des outils s'inspirant des lignes directrices de l'ICH, que les autorités nationales de réglementation pharmaceutique fassent appel aux usagers des services de santé ou groupes de consommateurs pour recevoir leurs commentaires.

On pourrait trouver que les mécanismes de régulation proposés dans ce travail mettent un accent sur la dimension réglementation au détriment de l'autorégulation. La loi ne devrait pas avoir pour rôle de se substituer à l'éthique, mais d'assurer une protection minimale universelle à tous les citoyens. Or, présentement, ce minimum est loin d'être assuré au Mali et dans beaucoup de pays africains. Les essais cliniques ne sont pratiquement soumis à aucun encadrement législatif hormis une loi élaborée en 2009, laquelle paraît assez imprécise. De plus, aucun moyen significatif n'est proposé par l'administration pour vérifier le respect de l'éthique ou d'autres bonnes pratiques après l'exécution des projets de recherche. Pourtant, dans le contexte africain, les personnes sollicitées pour participer à des expérimentations sont très

vulnérables. Sans l'intervention de l'État et sans un minimum de réglementation, les risques d'abus vis-à-vis de ces personnes vulnérables sont plus grands.

Une autre limite de cette étude tient au fait que les mécanismes de régulation que nous avons proposés ne sont pas testés, ou suffisamment documentés. Des études supplémentaires seront nécessaires pour disposer d'une documentation suffisante sur une relation de cause à effet entre certaines mesures proposées et une amélioration de la régulation des essais cliniques. Cependant, les niveaux de preuves actuels sont tels qu'ils apparaissent dans l'argumentaire qui appuie chaque proposition de mécanisme.

Une dernière limite est liée au devis ou aux analyses effectuées. Le devis transversal ne permet pas de prendre en compte l'évolution temporelle des facteurs qui influencent la régulation, ni leur succession chronologique.

## Conclusion générale

Dans le contexte de la mondialisation croissante, à mesure que la recherche est délocalisée, de plus en plus d'acteurs vont devoir se préoccuper de la régulation des essais cliniques (organismes nationaux de régulation, centres de recherche, fabricants de médicaments, autorités sanitaires, organismes de défense des droits des patients et de la population, etc.) afin d'assurer la protection du public et la qualité des résultats de recherche. La présente étude a permis de jeter une nouvelle lumière sur les enjeux de cette régulation et proposer des pistes de solutions. Elle permet de mieux connaître le cadre de régulation des essais cliniques au Mali. Elle montre que la régulation des essais cliniques est une activité complexe qui pose un véritable défi aux pays en développement. L'étude soutient qu'une théorie de la régulation des essais cliniques dans les pays en développement doit chercher à préciser le contexte institutionnel dans lequel chacun des groupes d'acteurs peut exercer une influence.

La thèse permet, par ailleurs, de tirer les conclusions ci-après. La théorie néo-institutionnelle offre un cadre d'analyse pertinent pour comprendre la régulation des essais cliniques dans le contexte des pays en développement. Elle apporte également une contribution méthodologique intéressante pour suggérer des mécanismes de régulation des essais cliniques. La régulation des essais cliniques dépend non seulement du capital humain en nombre suffisant au sein des pouvoirs publics mais aussi des institutions de contrôle.

Des recherches supplémentaires sur ce thème semblent nécessaires. **Premièrement**, il importe de reproduire cette recherche dans d'autres pays pour en apprécier la validité externe et approfondir la compréhension du sujet.



**Deuxièmement**, il faudrait pouvoir rendre compte de la régulation dans un contexte dont le degré de structuration du champ organisationnel est plus élevé. Il s'agit là de situations dans lesquelles le degré d'interactions, la structure de coordination, les échanges d'informations mutuelles et la conscience dans la constitution des interdépendances entre les acteurs du champ de régulation sont suffisamment forts. En **troisième lieu**, pour comprendre l'évolution de la régulation, il serait utile d'apprécier dans quelle mesure la mise en place des mécanismes de régulation pourrait être opérationnelle dans le temps et selon les caractéristiques des environnements organisationnels. **Quatrièmement**, la question de la régulation des essais cliniques serait intéressante à étudier en utilisant plusieurs approches disciplinaires. Ceci pourrait se révéler fructueux pour identifier des éléments qui se prêtent moins à l'analyse avec une seule approche théorique. **Finalement**, évaluer l'impact de la régulation des essais cliniques sur la protection des droits et du bien-être des sujets de recherche devrait être un domaine important à explorer. Bien que la régulation repose sur des normes généralement reconnues, l'efficacité de la plupart des mécanismes n'est pas suffisamment documentée, en particulier dans les pays en développement. Des études sont nécessaires afin d'évaluer l'effet indépendant de la régulation sur la protection des droits et du bien-être des sujets de recherche.

## Bibliographie

- Acharya, K. (2007). Health-India: Prime Destination for Unethical Clinical Trials. Retrieved from <http://www.ipsnews.net/news.asp?idnews=40472>
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. (2007). Essais cliniques de médicaments et de produits biologiques Retrieved Page consultée le 10 mars 2008, from <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/essclin/indesscl.htm>
- Ahmad, K. (2001). Nigerian government investigates Pfizer drug trial allegations. *Lancet*, 357(9250), 129.
- Ahmad, K. (2003). Developing countries need effective ethics review committees.[see comment]. *Lancet*, 362(9384), 627.
- Albert, M. A., Fretheim, A., & Maiga, D. (2007). Factors influencing the utilization of research findings by health policy-makers in a developing country: the selection of Mali's essential medicines. *Health Res Policy Syst*, 5, 2. doi: 1478-4505-5-2 [pii]  
10.1186/1478-4505-5-2
- Anand N., & Jones Brittany C. (2008). Tournament Rituals, Category Dynamics, and Field Configuration: The Case of the Booker Prize. *Journal of Management Studies*, 45(6), 1036-1060.
- Andanda Pamela. (2010). The role of law in the regulation of HIV-vaccine research in South Africa and Kenya. *African Journal of AIDS Research*, 9(3), 249-259. doi: 10.2989/16085906.2010.530178
- Angell, M., & Kassirer, J. P. (1994). Setting the Record Straight in the Breast-Cancer Trials, *New England Journal of Medicine*, pp. 1448-1450.
- Antes, G. (2004). Registering clinical trials is necessary for ethical, scientific and economic reasons. *Bulletin of the World Health Organization*, 82(5), 321.
- Beaulieu, M.-D., Battista, R.-N., & Blais, R. (2001). À propos de l'«Evidence-based médecine» *Ruptures, revue transdisciplinaire en santé*, 7(2), 120-134.
- Beecher, H. K. (2001). Ethics and clinical research. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(4), 367.

- Benatar, S. R. (2000). Avoiding exploitation in clinical research. *Camb Q Health Ethics*, 9, 562-565.
- Bensedrine, J., & Demil, B. (1998). L'approche néo-institutionnelle des organisations. In J.P. Nioche & H. Laroche (Eds.), *Repenser la stratégie* (pp. 85-110). Paris: Vuibert.
- Berger, P. L., Luckmann, T., Martuccelli, D., & Singly, F. d. (2006). *La construction sociale de la réalité* (Nouv. éd. enrichie. ed.). Paris: Armand Colin.
- Berkley, G. E. (1978). *The craft of public administration* (2d ed.). Boston ; Toronto: Allyn and Bacon.
- Bernard, F. (2008). Développement clinique d'un vaccin. In G. J. (Ed.), *Vaccinologie* (pp. 17-29).
- Berry, W. D. (1982). Theories of regulatory impact: the roles of the regulator, the regulated, and the public. *Review of Policy Research*, 1(3), 436-453.
- Brennan, M. J., Fruth, U., Milstien, J., Tiernan, R., de Andrade Nishioka, S., Chocarro, L., et al. (2007). Development of new tuberculosis vaccines: a global perspective on regulatory issues. *PLoS Medicine / Public Library of Science*, 4(8), e252.
- Brooks, A., Diggs, C., Ewart, S., Kinde-Gazard, D., Lennon, A., Macauley, R., et al. (2005, Page consultée le 31 janvier 2010). Retour sur investissement des vaccins antipaludiques: évaluations préliminaires de l'impact en santé publique en Afrique, from [http://malvacdecision.net/briefings\\_fr.html](http://malvacdecision.net/briefings_fr.html)
- Carpenter, D. P. (2010). *Reputation and power : organizational image and pharmaceutical regulation at the FDA*. Princeton: Princeton University Press.
- Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique du Ministère de l'Économie de l'Industrie et du Commerce, & Marco International Inc. (2007). Enquête Démographique et de Santé du Mali 2006 (EDSM IV). In M. Calverton, USA: CPS/DNSI et Macro International Inc (Ed.).
- Centre for Research on Multinational Corporations. (2006, Page consultée le 27 avril 2010). SOMO briefing paper on ethics in clinical trials #1: Examples of unethical trials, from

[http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples\\_of\\_unethical\\_trials\\_dec\\_2006\\_NL.pdf](http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples_of_unethical_trials_dec_2006_NL.pdf)

- Chan, A. W., Hrobjartsson, A., Haahr, M. T., Gotzsche, P. C., & Altman, D. G. (2004). Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*, 291(20), 2457-2465.
- Chima, S. C. (2006). Regulation of biomedical research in Africa. *BMJ*, 332(7545), 848-851.
- Chocarro, L., & Folb, P. (2005). Workshop on regulatory procedures for clinical evaluation of vaccines, Addis Ababa, Ethiopia, 21-23 September 2005: World Health Organization.
- Clemens, E. S., & Cook, J. M. (1999). Politics and Institutionalism: Explaining Durability and Change. [Journal]. *Annual Review of Sociology*, 25, 441-466.
- Conseil de la santé et du bien-être. (2001). *La santé et le bien-être à l'ère de l'information génétique : enjeux individuels et sociaux à gérer*. Québec: Conseil de la santé et du bien-être.
- Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, & Instituts de recherche en santé du Canada. (2010). *Énoncé de politique des trois conseils : éthique de la recherche avec des êtres humains*. Ottawa.
- Contandriopoulos, A.-P. (2005). *Savoir préparer une recherche : la définir, la structurer, la financer*. Montréal: G. Morin.
- Corrigan, O. P., & Williams-Jones, B. (2006). Pharmacogenetics: the bioethical problem of DNA investment banking. *Studies in History & Philosophy of Biological & Biomedical Sciences*, 37(3), 550-565.
- Council for International Organizations of Medical Sciences. (2002). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bulletin of Medical Ethics*(182), 17-23.
- Curran, J. (2010). Regulatory affairs: requirements and expectations. In S. Nusim (Ed.), *Active pharmaceutical ingredients : development, manufacturing, and regulation* (2nd ed., pp. 107-129). New York: Informa Healthcare.

- Demarez, J. P. (2005). Recherches cliniques à Dachau. [Histoire]. *La Lettre du Pharmacologue*, 19(1), 23-30.
- DeMuth, C. C. (1983). What is regulation? In R. Zeckhauser & D. Leebaert (Eds.), *What role for government? : lessons from policy research* (pp. 262-278). Durham, N.C.: Duke University Press.
- Denzin, N. K. (1978). *The research act : a theoretical introduction to sociological methods* (2d ed.). New York: McGraw-Hill.
- Devers, K. J. (1999). How will we know "good" qualitative research when we see it? Beginning the dialogue in health services research. *Health Services Research*, 34(5 Pt 2), 1153-1188.
- DiMaggio, P. J., & Powell, W. W. (1983). The iron cage revisited: Institutional isomorphism and collective rationality in organizational fields. [Journal]. *American Sociological Review*, 48(2), 147-160.
- Djulgovic, B., Morris, L., & Lyman, G. H. (2000). Evidentiary challenges to evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract*, 6(2), 99-109.
- Doucet, H. (2002). *L'éthique de la recherche : guide pour le chercheur en sciences de la santé*. Montréal: Presses de l'Université de Montréal.
- Doucet, H., Grimaud, M. A., Gaudreau, É., Institut international de recherche en éthique biomédicale, & Association francophone pour le savoir. (2006). *Éthique et recherche qualitative dans le secteur de la santé : échanges sur les défis*. Montréal: Acfas.
- Dubnick, M., & Gitelson, A. R. (1982). Regulatory Policy Analysis: Working in a Quagmire. *Policy studies review*, 1, 423-435.
- Duley, L., Antman, K., Arena, J., Avezum, A., Blumenthal, M., Bosch, J., et al. (2008). Specific barriers to the conduct of randomized trials. *Clin Trials*, 5(1), 40-48. doi: 5/1/40 [pii]
- 10.1177/1740774507087704
- Effa, P., Massougbodji, A., Ntoumi, F., Hirsch, F. O., Debois, H., Vicari, M., et al. (2007). Ethics committees in Western and Central Africa : Concrete foundations. *Developing World Bioethics*, 7(3), 136-142.

- Eisenhardt, K. M. (1989). Building theories from case study research. *Academy of Management Review*, 14, 532-550.
- Eisenhardt, K. M. (1991). Better stories and better constructs: the case for rigor and comparative logic. *Academy of Management Review*, 16(3), 620-627.
- Elsayed, D. E. M. (2004). The current situation of health research and ethics in Sudan. *Developing World Bioethics*, 4(2), 154-159.
- Elsayed, D. E. M., & Kass, N. E. (2007). Assessment of the ethical review process in Sudan. *Developing World Bioethics*, 7(3), 143-148.
- Emanuel, E. J., Wendler, D., Killen, J., & Grady, C. (2004). What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research. *Journal of Infectious Diseases*, 189(5), 930-937.
- European Medicines Agency. (2008). EMEA strategy paper: Acceptance of clinical trials conducted in third countries, for evaluation in Marketing Authorisation Applications. London.
- European Medicines Agency. (2011). International workshop. Meeting Report. Draft reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing-authorisation applications to the EMA.
- European Medicines Agency/CHMP. (2005). Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the community.
- Evans, T., Gulmezoglu, M., & Pang, T. (2004). Registering clinical trials: an essential role for WHO.[see comment]. *Lancet*, 363(9419), 1413-1414.
- Evidence-Based Medicine Working Group. (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group.[see comment]. *JAMA*, 268(17), 2420-2425.
- Fararo, T. J., & Skvoretz, J. (1986). Action and Institution, Network and Function: The Cybernetic Concept of Social Structure. *Sociological Forum*, 1, 219-250.
- FDA. (2006). Strengthening the regulation of clinical trials and bioresearch monitoring. *FDA Consumer*, 40(6), 35.

- Gagnon, E. (2010). Le comité d'éthique de la recherche, et au-delà. *12*(1), 299-308.
- Giddens, A. (1979). *Central problems in social theory : action, structure, and contradiction in social analysis*. Berkeley: University of California Press.
- Giddens, A. (1984). *The constitution of society : introduction of the theory of structuration*. Berkeley: University of California Press.
- Glickman, S. W., McHutchison, J. G., Peterson, E. D., Cairns, C. B., Harrington, R. A., Califf, R. M., et al. (2009). Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*, *360*(8), 816-823.
- Gortner, H. F., Mahler, J., & Nicholson, J. B. (1994). *La gestion des organisations publiques*. Sainte-Foy: Presses de l'Université du Québec.
- Gouvernement du Mali. (2002). Cadre stratégique de lutte contre la pauvreté.
- Grawitz, M., & Pinto, R. (2001). *Méthodes des sciences sociales* (11e éd. ed.). Paris: Dalloz.
- Hartmann, M., & Hartmann-Vareilles, F. (2006). The clinical trials directive: how is it affecting Europe's noncommercial research? *PLoS Clin Trials*, *1*(2), e13. doi: 10.1371/journal.pctr.0010013
- Howlett, M. P. (2011). *Designing public policies : principles and instruments*. London ; New York: Routledge.
- Howlett, M. P., & Ramesh, M. (2003). *Studying public policy : policy cycles and policy subsystems* (2nd ed.). Don Mills, Ont.: Oxford University Press.
- International Committee of Medical Journal Editors. (2004). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. *Archives of Medical Research*, *35*(5), 450-464.
- International Conference on Harmonization. (1997a). General considerations for clinical trials.
- International Conference on Harmonization. (1997b). Ligne directrice à l'intention de l'industrie: Les bonnes pratiques cliniques: Directives consolidées.
- Jacint Jordana, & David Levi-Faur. (2004). The politics of regulation in the age of Governance. In Jacint Jordana & David Levi-Faur (Eds.), *The Politics of Regulation: Institutions and Regulatory Reforms for the Age of Governance*: Edward Elgar Publishing.

- Jepperson, R. L. (1991). Institutions, institutional effects, and institutionalism. In W. W. Powell & P. J. DiMaggio (Eds.), *The New institutionalism in organizational analysis* (pp. 143-163). Chicago: University of Chicago Press.
- Kahn, A., Landais, É., & Institut national de la recherche agronomique (France). (1996). *Société et révolution biologique : pour une éthique de la responsabilité*. Paris, France: Institut national de la recherche agronomique.
- Karlberg, J. P. (2008, Page consultée le 10 mars 2008). Sponsored Clinical Trial Globalization Trends. *Clinical Trial Magnifier* Retrieved 2, 1, from <http://www.clinicaltrialmagnifier.com>
- Kass, N. E., Hyder, A. A., Ajuwon, A., Appiah-Poku, J., Barsdorf, N., Elsayed, D. E., et al. (2007). The structure and function of research ethics committees in Africa: a case study.[see comment]. *PLoS Medicine / Public Library of Science*, 4(1), e3.
- Kilama, W. (2003). Equipping Africa's researchers for global collaboration. *Science and development network*.
- Kirigia, J. M., Wambebe, C., & Baba-Moussa, A. (2005). Status of national research bioethics committees in the WHO African region. *BMC Medical Ethics*, 6, E10.
- Larivée, S., & Baruffaldi, M. G. (1993). *La science au-dessus de tout soupçon : enquête sur les fraudes scientifiques*. Laval, Québec: Éditions du Méridien.
- Lawrence, T. B., & Suddaby, R. (2006). Institutions and institutional work. In S. Clegg, W. R. Nord & T. B. Lawrence (Eds.), *The Sage handbook of organization studies* (2nd ed., pp. 215-254). London ; Thousand Oaks, Calif.: Sage Publications.
- Lawrence, T. B., Suddaby, R., & Leca, B. (2009). *Institutional work : actors and agency in institutional studies of organizations*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Leber, P. (1991). Is there an alternative to the randomized controlled trial? *Psychopharmacol Bull*, 27(1), 3-8.



- Leca, B. (2006). Pas seulement des "lemmings". Les relations entre les organisations et leur environnement dans le néoinstitutionnalisme sociologique. *Revue Finance Contrôle Stratégie*, 9(4), 67-86.
- Lévy, J.-P. (2006). Jean Bernard (1907-2006). *Medecine/sciences*, 22(5), 453. doi: 10.1051/medsci/2006225453
- Lounnas, R. (2004). Théorie des institutions et applications aux organisations. *Cahier de recherche*, 04(01).
- Lurie, P., & Wolfe, S. M. (1997). Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries, *New England Journal of Medicine*, pp. 853-856.
- Lurie, P., & Wolfe, S. M. (1998). Ethics of Placebo-Controlled Trials of Zidovudine to Prevent the Perinatal Transmission of HIV in the Third World *New England Journal of Medicine* (Vol. 338, pp. 836-841): New England Journal of Medicine.
- Lustgarten, A. (2005, August 8). Drug testing goes offshore. *Fortune*, 57-61.
- Maiga, D., Akanmori, B. D., & Chocarro, L. (2009a). Joint reviews and inspections: Strategic forms of collaboration for strengthening the regulatory oversight of vaccine clinical trials in Africa. *Vaccine*, 28(2), 571-575. doi: S0264-410X(09)01477-7 [pii]  
10.1016/j.vaccine.2009.09.117
- Maiga, D., Akanmori, B. D., & Chocarro, L. (2009b). Regulatory oversight of clinical trials in Africa: progress over the past 5 years. *Vaccine*, 27(52), 7249-7252. doi: S0264-410X(09)01324-3 [pii]  
10.1016/j.vaccine.2009.08.113
- Maiga, D., Blais, R., Lamothe, L., & Williams-Jones, B. (2011). Enjeux de la régulation des essais cliniques au Mali. *Sciences sociales et santé, Soumis*.
- Maiga, D., Lamothe, L., Williams-Jones, B., & Blais, R. (2011). Facteurs influençant la régulation des essais cliniques au Mali. *Gouvernance*, 8(1), 36-51.
- Marks, H. M. (1999). *La médecine des preuves : histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*. Le Plessis-Robinson: Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance.

- Maroy, C., & Van Haeperen, B. (2005). La structuration du champ de l'insertion en wallonie: un processus inachevé. In J.-L. Guyot, C. Mainguet & B. v. Haeperen (Eds.), *La formation professionnelle continue : enjeux sociétaux* (1re éd. ed., pp. 37-64). Bruxelles: De Boeck.
- Mathieu, M. P., & Milne, C.-P. (2008). *New drug development : a regulatory overview* (Rev. 8th ed.). Waltham, MA: Parexel International Corp.
- Meyer A. D, Gaba V., & Colwell K. A. (2005). Organizing far from equilibrium: nonlinear change in organizational fields. *Organization science*(5), 456-473.
- Meyer, J. W., & Rowan, B. (1977). Institutionalized organizations: Formal structure as myth and ceremony. *American Journal of Sociology*, 2(83), 340-363.
- Meyer, J. W., & Scott, W. R. (1983). *Organizational environments : ritual and rationality*. Beverly Hills: Sage.
- Miles, A., Charlton, B., Bentley, P., Polychronis, A., Grey, J., & Price, N. (2000). New perspectives in the evidence-based healthcare debate. *J Eval Clin Pract*, 6(2), 77-84.
- Miles, M. B., & Huberman, A. M. (2003). *Analyse des données qualitatives* (2e éd. ed.). Paris: De Boeck Université.
- Ministère de la santé du Mali. (2007). Politique de développement des ressources humaines en santé.
- Ministère de la santé du Mali, & Banque mondiale. (2004). Problématique de la santé et de la pauvreté au Mali: Analyse des indicateurs de santé et population dans le cadre de la stratégie nationale de lutte contre la pauvreté au Mali.
- Morgan, G. (1999). *Images de l'organisation* (Nouv. éd. ed.). Sainte-Foy, Québec: Presses de l'Université Laval; De Boeck.
- Networking for Ethics on Biomedical Research in Africa (NEBRA). (2006). Rapport d'enquête.
- Nyika, A., Kilama, W., Chilengi, R., Tangwa, G., Tindana, P., Ndebele, P., et al. (2009). Composition, training needs and independence of ethics review committees across Africa: are the gate-keepers rising to the emerging challenges? [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Medical Ethics*, 35(3), 189-193.

- O'Brien D., & Slack T. (2003). An analysis of change in an organizational field: the professionalization of rugby football union. *Journal of Sport Management*, 17, 417-448.
- Organisation Mondiale de la Santé. (1999). Examen des documents existants sur la planification, la réalisation et l'évaluation des études cliniques sur les vaccins. Genève.
- Organisation Mondiale de la Santé. (2000). Lignes Directrices Opérationnelles pour les Comités d'Éthique chargés de l'évaluation de la Recherche Biomédicale. Genève.
- Organisation Mondiale de la Santé, & UNICEF. (2006). GIVS: La vaccination dans le monde, vision et stratégie 2006-2015. Genève.
- Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. (2001). Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
- Parsons, T. (1966). *Societies : evolutionary and comparative perspectives*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall.
- Permanand, G. (2006). *EU pharmaceutical regulation : the politics of policy-making*. Manchester ; New York: Manchester University Press.
- Petryna, A. (2007). Clinical Trials Offshored: On Private Sector Science and Public Health. *BioSocieties*, 2, 21-40. doi: 10.1017/S1745855207005030
- Petryna, A. (2009). *When experiments travel: clinical trials and the global search for human subjects*: Princeton University Press.
- Petryna, A., Lakoff, A., & Kleinman, A. (2006). *Global pharmaceuticals : ethics, markets, practices*. Durham: Duke University Press.
- Piantadosi, S. (2005). *Clinical trials : a methodologic perspectives* (2nd ed.). Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience.
- PNUD. (2009). Rapport mondial sur le développement humain 2009. Lever les barrières : mobilité et développement humains. New York.

- Poisson, R. (1994). Fraud in Breast-Cancer Trials *New England Journal of Medicine* (Vol. 330, pp. 1458-1462): New England Journal of Medicine.
- Pourtois, J.-P., & Desmet, H. (1988). *Épistémologie et instrumentation en sciences humaines*. Liège ; Bruxelles: Pierre Mardaga.
- Powell, W. W., & DiMaggio, P. J. (1991). *The New institutionalism in organizational analysis*. Chicago: University of Chicago Press.
- Programme des Nations Unies pour le développement. (2009). Rapport mondial sur le développement humain 2009. Lever les barrières : mobilité et développement humains. New York.
- Reagan, M. D. (1987). *Regulation : the politics of policy*. Boston: Little Brown.
- Reynaud, J.-D. (1989). *Les règles du jeu : l'action collective et la régulation sociale*. Paris: A. Colin.
- Rouleau, L. (2007). *Théories des organisations : approches classiques, contemporaines et de l'avant-garde*. Québec: Presses de l'Université du Québec.
- Rousseau, L., & Cazale, L. (2007). Réforme ou évolution? Enjeux et opinions sur la régulation et la transformation. In M.-J. Fleury (Ed.), *Le système sociosanitaire au Québec : gouvernance, régulation et participation* (pp. xxxv, 513). Montréal: Gaëtan Morin.
- Santé Canada. (2001). Règlement modifiant le règlement sur les aliments et drogues (Annexe 1024 - Essais cliniques). Ottawa.
- Santé Canada. (2004). Rapport sommaire des inspections d'essais cliniques réalisées en 2003 et 2004. Ottawa.
- Scott, W. R. (1991). Unpacking institutional arguments. In W. W. Powell & P. J. DiMaggio (Eds.), *The New institutionalism in organizational analysis* (pp. 223-246). Chicago: University of Chicago Press.
- Scott, W. R. (2008a). Crafting an analytical framework I: Three pillars of institutions. In W. R. Scott (Ed.), *Institutions and organizations : ideas and interests* (3rd ed., pp. 47-71). Thousand Oaks, Calif.: Sage Publications.

- Scott, W. R. (2008b). *Institutions and organizations : ideas and interests* (3rd ed.). Thousand Oaks, Calif.: Sage Publications.
- Scott, W. R., & Meyer, J. W. (1991). Conceptualizing organizational fields. In W. W. Powell & P. J. DiMaggio (Eds.), *The New institutionalism in organizational analysis* (pp. 149-192). Chicago: University of Chicago Press.
- See, C. M., Wassenaar, D. R., & Slack, C. M. (2006). Perceived Capacity of Selected African Research Ethics Committees to Review HIV Vaccine Trial Protocols. *IRB*, 28(2), 1-9.
- Sewell, W. H., Jr. (1992). A Theory of Structure: Duality, Agency, and Transformation. [Journal]. *American Journal of Sociology*, 98(1), 1-29.
- Smith, J. (1995). Semi-structured interviewing and qualitative analysis. In J. A. Smith, R. Harré & L. v. Langenhove (Eds.), *Rethinking methods in psychology* (pp. 9-26). London: Sage Publications.
- Sprumont, D., & Gytis, A. (2005). The importance of national laws in the implementation of European legislation of biomedical research. *European Journal of Health Law*, 12(3), 245-267.
- Stake. (1994). Case studies. In Denzin Norman K & Lincoln Yvonna S (Eds.), *Handbook of qualitative research* (pp. 236-247). Thousand Oaks: Sage Publications.
- Stuhlinger, V., Fortwengel, G., Thoeni, M., & Staudinger, R. (2009). Biomedical research and human research subject protection: is there need for action in Germany and Austria? [Legal Cases]. *European Journal of Health Law*, 16(1), 45-68.
- Tator, C. H. (2006). Importance of registering clinical trials.[comment]. *Journal of the American College of Surgeons*, 203(1), 140-141; author reply 141.
- Tolbert, P. S., & Zucker, L. G. (1996). Institutionalization of institutional theory. In C. Hardy, W. R. Nord & S. Clegg (Eds.), *Handbook of organization studies* (pp. 175-190). London ; Thousand Oaks: Sage Publications.
- Trudel, P., & Jean, M. S. (2010). *La malréglementation : une éthique de la recherche est-elle possible et à quelles conditions?* Montréal: Presses de l'Université de Montréal.

- Watson, R. (2003). EU legislation threatens clinical trials. *BMJ*, 326(7403), 1348. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1348-a  
326/7403/1348-a [pii]
- Weber, M. (1995). *Économie et société*. Paris: Pocket.
- Wemos Foundation. (2007, Page consultée le 10 mars 2008). The risks of carrying out clinical drug trials in developing countries, from [http://www.wemos.nl/Documents/a\\_bitter\\_pill.pdf](http://www.wemos.nl/Documents/a_bitter_pill.pdf)
- Whittington, C. J., Kendall, T., Fonagy, P., Cottrell, D., Cotgrove, A., & Boddington, E. (2004). Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data.[see comment]. *Lancet*, 363(9418), 1341-1345.
- World Health Organization. (1995a). Capacity building for health sector reform. In S. Paul (Ed.). Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (1995b). Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products *WHO Technical Report Series, volume 850 Annexe 3*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2009). Fourth meeting of the African vaccine regulatory forum (AVAREF), Abuja, Nigeria, 21-25 September 2009: World Health Organization.
- World Health Organization. (2010a). Assessment of medicines regulatory systems in sub-saharan African countries. An overview of findings from 26 assessments reports.
- World Health Organization. (2010b). Fifth meeting of the African vaccine regulatory forum (AVAREF), Nairobi, Kenya, 20-24 September 2010: World Health Organization.
- World Medical Association General Assembly. (2008). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Seoul.
- Yin, R. K. (2009). *Case study research : design and methods* (4th ed ed.). Thousand Oaks, Calif.: Sage Publications.

# **Annexe 1. Guide d'entrevue**

## **Section 1: Contexte/Introduction**

1. Confirmation du rôle de l'interviewé dans le processus de régulation des essais cliniques au Mali. Organisme d'appartenance. Pendant combien d'années?
2. Pouvez-vous nous décrire le système de régulation des essais cliniques au Mali?

## **Section 2: Implication des structures**

3. Pouvez-vous nous décrire la fonction exercée par votre institution dans le processus de régulation des essais cliniques au Mali?
4. Quels autres individus, groupes ou organisations participent à la régulation des essais cliniques?
5. Quelle appréciation faites-vous des rôles exercés par les autres autorités de régulation?

## **Section 3: Processus de régulation au sein des structures**

6. Comment s'effectue le processus de régulation au sein de votre institution?
7. Disposez-vous de procédures pour exercer la fonction de régulation?
8. Pouvez-vous nous décrire votre rôle et votre niveau d'implication dans la fonction de régulation des essais cliniques au sein de votre institution?
9. Quelles sont, à votre avis, les dispositions les plus importantes au cours du processus de régulation dans votre institution?
10. A qui (ou à quoi) vous référez-vous lors du processus de contrôle des essais cliniques au sein de votre institution?
11. Quelle dynamique vous semble à l'œuvre entre les membres de votre institution dans le processus de régulation des essais cliniques?

## **Section 4: Régulation globale des essais cliniques**

12. Quelles sont les forces et les faiblesses du système de régulation actuelle?
13. Pouvez-vous nous suggérer un mécanisme qui vous semblerait approprié dans le contexte du Mali?
14. Quels sont les obstacles à la réalisation d'une bonne régulation?
15. Quels sont les facteurs favorisant une régulation appropriée des essais cliniques au Mali?

## **Section 5: Conclusion**

16. Avez-vous autre chose à ajouter concernant la régulation des essais cliniques au Mali?

## Annexe 2. Formulaire de consentement éclairé



<b>Formulaire de consentement</b>
-----------------------------------

Nous vous invitons à bien lire ce formulaire et à poser des questions avant d'y apposer votre signature.

Titre du projet : **Développement d'une approche de régulation des essais cliniques dans un contexte de pays en développement : le cas du Mali**

*Nom des chercheurs :*

**Diadié Maïga**, Étudiant au doctorat en santé publique, Université de Montréal, Qc, Canada. Bur. (514) 343 6111 poste 2687

Direction de la Pharmacie et du Médicament, Ministère de la Santé, Bamako, Mali  
Bureau : (223) 222 65 70 Fax. (223) 223 24 63.

**Régis Blais, Ph.D.**, Professeur titulaire, Département d'administration de la santé, Université de Montréal. Téléphone: (514) 343-5907.

**Lise Lamothe, Ph.D.**, Professeure agrégée, Département d'administration de la santé, Université de Montréal. Téléphone: (514) 343-6111 poste 3141.

**Bryn Williams-Jones, Ph.D.**, Professeur adjoint, Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal. Tel: (514) 343-6111 poste 4881.

### **Description du projet :**

Les essais cliniques randomisés sont considérés comme l'outil le plus approprié pour déterminer la valeur thérapeutique des traitements médicaux (Marks, 1999). Ces essais se font de plus en plus nombreux dans les pays en développement. La majorité de ces essais sont des projets de recherche de promoteurs étrangers des pays industrialisés. Sans un contrôle indépendant de leur réalisation, on manque d'information pertinente sur l'efficacité des médicaments, leur innocuité, leur qualité



et la protection des sujets humains contre les abus dans la recherche. Malheureusement dans nombre de pays en développement le cadre réglementaire n'est pas suffisamment explicite pour permettre un meilleur contrôle sur le déroulement de ces essais. Ceci constitue un risque pour la santé publique, en particulier pour la sécurité des sujets de recherche, et une menace à l'intégrité scientifique des données cliniques. Pour ces raisons, il est donc important de comprendre les dynamiques entourant la régulation des essais cliniques au Mali. C'est l'objet de cette recherche qui se fixe comme objectif d'analyser et comprendre les enjeux individuels et organisationnels de la régulation des essais cliniques au Mali en vue de proposer un système approprié.

**Procédures :** La collecte des données se fera à l'aide d'entrevues individuelles. La participation à l'étude est conditionnelle à l'obtention d'un consentement à participer ainsi qu'à l'enregistrement de l'entrevue. Les participants qui refuseront l'enregistrement ne seront pas inclus. Les participants sont les principaux acteurs de la régulation des essais cliniques, notamment : les différents Comités d'éthiques, le Ministère de la Santé, la Direction de la Pharmacie et du Médicament, l'Inspection de la Santé et les Investigateurs au sein des Instituts de recherche. D'une durée d'environ une heure, ces entrevues seront de type semi-structuré et comprendront des questions ouvertes portant sur la régulation des essais cliniques au Mali. Le lieu des entrevues sera déterminé avec les participants.

**Avantages et bénéfices :** Il n'y a aucun avantage ou bénéfice associé à la participation de cette recherche. Cependant, sur simple demande, nous vous transmettrons les résultats généraux de cette recherche, une fois l'étude terminée.

**Risques et inconvénients :** Notre étude ne comporte pas de risque direct ou indirect pour la santé et la sécurité des participants.

**Confidentialité :** Toutes les personnes qui prendront part à cette étude seront codées et auront un numéro d'identification personnelle. Toutefois, à des fins de contrôle du projet de recherche, votre dossier pourra être consulté par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine (CERFM) de

l'Université de Montréal. Tous adhèrent à une politique de stricte confidentialité. Les entrevues retranscrites seront conservées par l'équipe de recherche à l'Université de Montréal pour une période de sept ans après la fin de la recherche. Après cette période les données seront détruites. En cas de retrait d'un participant pendant l'étude, les données le concernant seront également détruites. Les résultats de l'étude peuvent être présentés ou publiés sans que l'identité des participants ne soit dévoilée, mais ceux-ci pourraient tout de même être reconnus par leurs propos.

**Liberté de participation et liberté de retrait de l'étude :** Votre participation à cette étude est tout à fait volontaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'y participer ou de répondre à certaines questions. Vous pouvez également vous retirer de la recherche en tout temps, sans préjudice.

**Personnes ressources :** Toute plainte relative à votre participation à cette recherche peut être adressée à l'ombudsman de l'Université de Montréal, au numéro de téléphone (514) 343-2100 (L'ombudsman accepte les appels à frais virés). En cas de besoin ou pour toute question relative au déroulement ou à la portée de la présente recherche, vous pouvez joindre les personnes suivantes :

- Diadié Maïga Tél. Mali: (223) 222-65-70; Tél. Canada (514) 343 6111 poste 2687
- Régis Blais, Téléphone: (001) 514 343-5907;
- Lise Lamothe, Tél.: (001) 514-343-6111 poste 3141;
- Bryn Williams-Jones, Tel: (001) 514-343-6111 poste 4881

**Adhésion au projet et signatures :**

J'ai lu et compris le contenu du présent formulaire. Je certifie qu'on me l'a expliqué verbalement. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant ce projet de recherche et on y a répondu à ma satisfaction. Je certifie qu'on m'a laissé le temps voulu pour réfléchir et prendre ma décision. Je sais que je pourrai me retirer en tout temps.

Je soussigné(e) accepte de participer à cette étude.

_____	_____	_____	_____
Nom du participant	Signature du participant	Lieu	Date

Je certifie a) avoir expliqué au signataire les termes du présent formulaire de consentement; b) lui avoir clairement indiqué qu'il reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation au présent projet et que je lui remettrai une copie signée du présent formulaire.

_____	_____	_____	_____
Nom du chercheur	Signature du chercheur	Lieu	Date

Informations de type administratif :

- L'original du formulaire sera conservé au bureau du chercheur principal (Diadié Maïga) à l'Université de Montréal et une copie signée sera remise au participant.
- Le projet de recherche et le présent formulaire de consentement ont été approuvés par le Comité National d'Éthique pour la Santé et les Sciences de la vie du Mali (CNESS) le 31 mai 2008.
- No de référence du CNESS : 047/MS-SG-CNESS du 2 juin 2008.
- Le projet de recherche et le présent formulaire de consentement ont été approuvés par le Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine (CERFM) de l'Université de Montréal le 14 juillet 2008
- No de référence : CERFM 95 (08) 4#315
- Date de la version du présent formulaire : 15 juillet 2008

### **Annexe 3. Liste des principaux documents consultés pour la collecte de données**

#### Comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie

- Rapports d'activités annuels de 2004 à 2007
- Projet de Loi relative à l'assistance médicale à la procréation
- Comptes rendus de sessions plénières du CNESS portant sur les rapports d'activités, les budgets programmes,
- Comptes-rendus d'examens de dossiers soumis pour l'obtention d'une approbation éthique
- Avis sur des dossiers de demande d'approbation éthique
- Projet de charte nationale de bioéthique
- Rapports d'ateliers de réflexion sur l'éthique (éthique et religion, déclaration d'Helsinki)
- Rapport d'inspection conjointe (Gambie, Mali, Ghana, Burkina Faso) d'essai clinique à Dakar, organisé par l'OMS
- Décret 02-200/P-RM du 22 avril 2002, portant création du comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie

#### Ministère de la Santé

- Projet de loi régissant la recherche biomédicale (elle sera adoptée en 2009)
- Déclaration de politique sectorielle de santé (15 décembre 1990)

#### Inspection de la santé

- Ordonnance n° 00-058/P-RM du 28 septembre 2000 portant création de l'Inspection de la santé
- Loi n° 01-008 / du 28 mai 2001 portant ratification de l'Ordonnance n° 00-058 PRM du 28 septembre 2000 portant création de l'Inspection de la santé
- Arrêté n° 01 - 2293 / MS-SG du 12 septembre 2001 fixant le détail des modalités d'organisation et de fonctionnement des départements de l'Inspection de la santé
- Décret n° 01- 074 / P-RM du 12 février 2001 fixant l'organisation et les modalités de fonctionnement de l'Inspection de la santé

## Direction de la Pharmacie et du Médicament

- Ordonnance 00-039/P-RM du 20 septembre 2000 portant création de la Direction de la pharmacie et du médicament
- Décret 04-557/P-RM du 01 décembre 2004 instituant l'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et vétérinaire
- Arrêté interministériel 91-2776/MEF-MAEE-MSPASPF du 25 juillet 1991, fixant les conditions d'importation des produits pharmaceutiques et vétérinaires
- Politique pharmaceutique nationale du Mali, 1998
- notes techniques d'évaluation de dossiers d'essais cliniques
- lettres de correspondance à d'autres structures (comités d'éthique, investigateurs, ministère de la santé)
- documents d'harmonisation des réglementations sur les essais cliniques (lignes directrices, formulaires de soumissions de demande d'essais cliniques, guides d'inspection)
- textes de création
- décisions d'approbation d'essais cliniques
- autorisations d'importation de médicaments expérimentaux

## Secrétariat général du gouvernement

- Loi régissant la recherche
- Loi 2009/63/4L du 15 décembre 2009, régissant la recherche biomédicale sur l'être humain au Mali.
- Loi 09-017 du 26 juin 2009 relative au prélèvement et à la greffe d'organes, de tissus et cellules humains
- Loi 06-028 du 29 juin 2006 fixant les règles relatives à la prévention, à la prise en charge et au contrôle du VIH/Sida
- Loi 86-11/AN-RM du 8 mars 1986, déterminant les principes fondamentaux de la recherche scientifique et technologique

## Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie

- Texte portant création, organisation et fonctionnement d'un comité national d'éthique à l'Ecole nationale de médecine et de pharmacie du Mali

Institut national de recherche en santé publique

- Décret n° 06-301/P-RM du 21 juillet 2006, fixant l'organisation et les modalités de fonctionnement de l'Institut national de recherche en santé publique
- Recommandations du comité d'éthique (comptes-rendus des réunions d'évaluation éthique des projets de recherche)

**Annexe 4. Certificat d’approbation du comité d’éthique de la recherche de la Faculté de Médecine de l’Université de Montréal.**

**CERTIFICAT D’APPROBATION DU COMITÉ D’ÉTHIQUE DE LA  
RECHERCHE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE (CERFM)**

Le Comité d'éthique a étudié le projet intitulé :

**Développement d’une approche de régulation des essais cliniques dans un  
contexte de pays en développement : le cas du Mali**

présenté par : M. Diadié Maïga et Dr Régis Blais

Financé par : Ministère de la santé du Mali

et considère que la recherche proposée sur des humains est conforme à l'éthique.

Isabelle B-Ganache, présidente

Date de soumission ou d’étude : 17 juin 2008

Date d’approbation : **Modifié et approuvé le 14 juillet 2008**

Numéro de référence : **CERFM 95 (08) 4#315**

**N.B.** Veuillez utiliser le numéro de référence dans toute correspondance avec le Comité d'éthique relativement à ce projet.

**OBLIGATIONS DU CHERCHEUR :**

**SE CONFORMER À L'ARTICLE 19 DE LA LOI SUR LES SERVICES DE SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX, CONCERNANT LA CONFIDENTIALITÉ DES DOSSIERS DE RECHERCHE ET LA TRANSMISSION DE DONNÉES CONFIDENTIELLES EN LIEN AVEC LA RECHERCHE.**

**SOLLICITER LE CERFM POUR TOUTES MODIFICATIONS ULTÉRIEURES AU PROTOCOLE OU AU FORMULAIRE DE CONSENTEMENT.**

**TRANSMETTRE IMMÉDIATEMENT AU CERFM TOUT ÉVÉNEMENT INATTENDU OU EFFET INDÉSIRABLE RENCONTRÉS EN COURS DE PROJET.**

**COMPLÉTER ANNUELLEMENT UN FORMULAIRE DE SUIVI.**



## **Annexe 5. Certificat d’approbation du comité national d’éthique pour la santé et les sciences de la vie du Mali**

MINISTERE DE LA SANTE

.....

SECRETARIAT GENERAL

.....

COMITE NATIONAL D’ETHIQUE

POUR LA SANTE ET LES SCIENCES

DE LA VIE (CNESS)

TEL. : 223 95 62

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi

### **Avis**

**Objet :** Avis CNESS sur le dossier << Développement d’une approche de régulation des essais cliniques dans un contexte de pays en développement : le cas du Mali >> transmis par ST N<sup>o</sup> 047/MS-SG-CNESS du 2 juin 2008.

Dr Diadié Maïga a satisfait aux recommandations du Comité National d’Ethique pour la Santé et les Sciences de la vie (CNESS).

En conséquence son projet de recherche est accepté par le CNESS.

Bamako, le 22 août 2008

Le Président

**Pr Bocar Sall**